

Aus dem Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin,
Medizinische Klinik und Poliklinik,
Schwerpunkt Gastroenterologie
Direktor: Prof. Dr. med. E.-O. Riecken

FUNKTIONSUNTERSUCHUNGEN UND
KLINISCH-ANAMNESTISCHE DATEN
IN DER DIFFERENTIALDIAGNOSE DER
GASTRO-ÖSOPHAGEALEN REFLUXKRANKHEIT

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Thomas Hucklenbroich

aus Berlin

1984

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus dem Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin,
Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Gastroente-
rologie

Direktor: Prof. Dr. med. E.-O. Riecken

Funktionsuntersuchungen und
klinisch-anamnestische Daten
in der Differentialdiagnose
der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von: Thomas Hucklenbroich
aus: Berlin

Referent: Prof. Dr. med. E.-O. Riecken

Korreferent: Prof. Dr. med. K.E. Hampel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 03. August 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A. E I N L E I T U N G.....	6
I. PROBLEMSTELLUNG.....	6
II. KENNTNISSTAND ZUM PROBLEM AUS DER LITERATUR....	8
a) Funktionsdiagnostische Methoden, die für die Erkennung der Refluxkrankheit Bedeutung haben	
1. Ösophagus-Manometrie.....	8
1.1. Meßsysteme.....	8
1.2. Aussagekraft der Ösophagus-Manometrie.....	10
2. Ösophagus-pH-Metrie.....	13
2.1. Meßsysteme.....	13
2.2. Aussagekraft der Langzeit-pH-Metrie.....	14
b) Aussagekraft von Anamnese und klinischer Symp- tomatologie.....	17
III. AUSWAHL VON UNTERSUCHUNGEN UND MESSYSTEMEN IN RELATION ZUR FRAGESTELLUNG.....	18
a) Korrelierende Untersuchungen zwischen funktions- diagnostischen Parametern in Relation zur Fragestellung.....	18
b) Untersuchungen anderer Größen, die für die Re- fluxösophagitis Bedeutung haben.....	20
c) Auswahl von Meßsystemen.....	22

B.	M A T E R I A L U N D M E T H O D E N.....	23
I.	UNTERSUCHUNGSGUT.....	23
II.	ANGEWANDTE METHODEN.....	25
a)	Ösophagus-Manometrie.....	25
1.	Prinzip der Methode.....	25
2.	Durchführung der Untersuchung.....	27
b)	Langzeit-pH-Metrie.....	28
1.	Prinzip der Methode.....	28
2.	Durchführung der Untersuchung.....	29
3.	Auswertung der Untersuchung.....	30
c)	Ösophagoskopie.....	32
III.	METHODEN DER ERGEBNISANALYSE.....	33
C.	E R G E B N I S S E.....	34
I.	KLINIK.....	34
II.	ENDOSKOPISCHE BEFUNDE.....	36
III.	FUNKTIONSDIAGNOSTISCHE BEFUNDE.....	39
a)	Ergebnisse der Ösophagus-Manometrie.....	39
b)	Ergebnisse der Langzeit-pH-Metrie.....	40

	<u>Seite</u>
IV. KORRELATIONEN.....	43
a) Refluxzeit und Sphinkterruhedruck.....	43
b) Einzelrefluxdauer und Sphinkterruhedruck.....	45
c) Gesamtzahl der Refluxepisoden und Sphinkter- ruhedruck.....	46
d) Refluxzeit und Bauchkompressionstest.....	47
e) Einzelrefluxdauer und Bauchkompressionstest....	49
f) Sphinkterruhedruck und Bauchkompressionstest...	50
g) Refluxzeit und Alkoholkonsum.....	51
h) Klinik-Index und Hiatushernie.....	52
i) Refluxzeit und Ösophagitisgrad.....	53
j) Refluxzeit und Klinik-Index.....	54
V. ASSOZIATION DER ÖSOPHAGITIS MIT ANDEREN GASTRO- INTESTINALEN ERKRANKUNGEN.....	55
D. DISKUSSION.....	58
E. ZUSAMMENFASSUNG.....	65
F. LITERATUR.....	67

A. EINLEITUNG

I. PROBLEMSTELLUNG

Als "Ösophagitis" bezeichnet man entzündliche Speiseröhrenveränderungen, die verschiedene Ursachen haben können: infektiöse, d.h. bakterielle, virale und mykotische einerseits und schleimhautschädigende chemisch-toxische andererseits. Letztere können entweder von außen eingebracht sein (Säuren, Laugen, Drogen) oder endogen durch aus dem Magen zurückfließenden Magensaft einwirken, gegen dessen Säure und gelegentlich gallige Beimengungen die Speiseröhre nicht geschützt ist. Auch thermische und mechanische Schädigungen der Speiseröhre sind möglich.

Die durch zurückgeflossenen Magensaft bedingte Entzündung der Speiseröhre spielt praktisch die bedeutendste Rolle; sie kann unter dem Bild der Refluxkrankheit zu einer therapeutisch schwer beeinflussbaren Erkrankung werden.

Eine zuverlässige Diagnostik der Refluxösophagitis (RÖ) erfordert Untersuchungsmethoden, die es gestatten, eine RÖ von Ösophagitiden anderer Genese zu unterscheiden, sowie durch den Nachweis entzündlicher Speiseröhrenveränderungen eine Abgrenzung von Krankheitsbildern mit ähnlichen Leitsymptomen zu ermöglichen.

Dabei dient die Ösophagoskopie der Feststellung, inwieweit eine Entzündung der Speiseröhre vorliegt; sie bildet zusammen mit Anamnese und Klinik die Grundlage der Ösophagitisdiagnostik.

Weniger gut läßt sich mit diesen Untersuchungen beurteilen, in welchem Maße ein pathologischer gastro-ösophagealer (g.-ö.) Reflux für die entzündlichen Speiseröhrenveränderungen und klinischen Symptome verantwortlich ist.

Es kann zudem nicht erfaßt werden, ob ein pathologischer g.-ö. Reflux besteht, der zwar die typischen klinischen Symptome hervorruft, aber nicht oder noch nicht zu entzündlichen Veränderungen der Speiseröhre geführt hat.

Diese diagnostischen Einschränkungen und das Bedürfnis, neue Erkenntnisse über Physiologie und Pathophysiologie des g.-ö. Refluxes zu gewinnen, veranlaßte die Entwicklung von funktionsdiagnostischen Methoden, mit denen der g.-ö. Reflux beurteilt werden kann (Langzeit-pH-Metrie). Um die Rolle des unteren Ösophagussphinkters (UOS) als Refluxbarriere und möglichen pathogenetischen Faktor für die RÖ erfassen zu können, wurden Methoden zur intraösophagealen Druckmessung entwickelt (Ösophagus-Manometrie).

In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, in welchem Maße funktionsdiagnostische Parameter, die mit der Langzeit-pH-Metrie und Ösophagus-Manometrie gewonnen wurden, voneinander abhängen oder sich ergänzen. Es soll dabei auch festgestellt werden, ob bei bestimmten Befundkonstellationen auf einzelne Untersuchungen verzichtet werden kann.

Weiterhin sollen durch korrelierende Untersuchungen zwischen funktionsdiagnostischen Parametern die Ergebnisse aus der Literatur ergänzt werden, in der überwiegend Befunde von Patienten mit RÖ einem gesunden Vergleichskollektiv gegenübergestellt wurden.

Zur Feststellung, welcher Zusammenhang zwischen funktionsdiagnostischen Ergebnissen einerseits und klinischen, anamnestischen und endoskopischen Befunden andererseits besteht, soll außerdem die Abhängigkeit zwischen diesen Parametern überprüft werden. Dadurch sollen Anhaltspunkte für die Pathogenese der Refluxkrankheit gewonnen und die Aussagekraft einzelner Untersuchungsmethoden beurteilt werden.

II. KENNTNISSTAND ZUM PROBLEM AUS DER LITERATUR

- a) Funktionsdiagnostische Methoden, die für die Erkennung der Refluxkrankheit Bedeutung haben

1. Ösophagus-Manometrie

Nach der willkürlichen Auslösung eines Schluckaktes kommt es in der Speiseröhre physiologischerweise zu einem komplexen Vorgang von Druckänderungen: Zunächst erschlafft der obere Ösophagussphinkter, und es läuft eine peristaltische Welle mit etwa 3-5 cm/sec über die tubuläre Speiseröhre ab; etwa 1 bis 2 sec nach Beginn des Schluckaktes öffnet sich der untere Ösophagussphinkter (UOS) und schließt sich wieder, wenn die peristaltische Welle das distale Ende der Speiseröhre erreicht hat. Ausgehend von klinischen Beobachtungen wurden unter der Vorstellung, daß der Speiseröhrenmotilität, vor allem im Bereich der distalen Speiseröhre und des UOS, eine besondere Bedeutung für die Genese der Refluxkrankheit zukommt, Methoden entwickelt, die es gestatten, die Speiseröhrenmotilität meßtechnisch zu erfassen.

1.1. Meßsysteme

Für die Messung intraösophagealer Drucke finden in der Regel Katheter mit seitlichen Öffnungen Verwendung, die in die Speiseröhre eingebracht und für die Messung kontinuierlich mit Wasser durchströmt werden. Dabei wirken die intraösophagealen Drucke dem Flüssigkeitsstrom entgegen, so daß mit zunehmendem Druck im Ösophagus eine parallele Druckerhöhung in den Kathetern eintritt. Ein Druckwandler, der den Kathetern nachgeschaltet ist, setzt den Druck in elektrische

Spannung um, so daß die intraösophagealen Drucke auf einer Registriereinheit als Druckkurven über die Zeit dargestellt werden können. Durch die Verwendung mehrerer gebündelter Katheter, deren Öffnungen sich in unterschiedlicher Höhe befinden, können gleichzeitig an verschiedenen Orten der Speiseröhre Druckmessungen vorgenommen und damit intraösophageale Druckverläufe in ihrer Sequenz aufgezeichnet werden (Mehrpunkt-Manometrie). Werden mehrere Katheter (3-8) mit Öffnungen in einer Höhe mit konstanter Geschwindigkeit durch den UOS gezogen, so kann sein Druckprofil erfaßt werden (Durchzugs-Manometrie).

Bis 1977 wurden für manometrische Untersuchungen der Speiseröhre überwiegend Systeme verwendet, die auf Grund ihrer nachgiebigen Materialeigenschaften zur Registrierung von Druckänderungen (Δp), hohe Änderungen der Volumenflußrate (ΔV) benötigten, d.h. eine hohe Compliance ($\frac{\Delta V}{\Delta p}$) besaßen (Spritz-Pumpen-Infusionssystem, Haward 975). Dadurch waren hohe Perfusionsraten in den Kathetern erforderlich (bei 200 mm Hg, 12 ml/min); dieses in die Speiseröhre instillierte Flüssigkeitsvolumen ist durchaus in der Lage, Schluckakte zu induzieren, die als Artefakte in die Messung eingehen (Arndorfer et al., 1977). Dieser Nachteil führte zur Entwicklung einer Meßvorrichtung, die auf Grund ihrer niedrigen Compliance eine bessere Druckübertragung ermöglichte, weswegen geringere Perfusionsraten (0,6 ml/min) benötigt wurden (hydraulisches Kapillar-Infusionssystem nach Arndorfer).

Durch den Einsatz von erst seit kurzem erhältlichen Miniaturdruckaufnehmern, die anstelle eines Katheters in die Speiseröhre eingebracht werden können, kann der intraösophageale Druck direkt gemessen werden, so daß auf ein Perfusionssystem verzichtet werden kann.

1.2. Aussagekraft der Ösophagus-Manometrie

In den Arbeiten, die für manometrische Untersuchungen der Speiseröhre das Arndorfer-System verwendeten, steht die Bedeutung des UOS als gastro-ösophageales Verschlussorgan und pathogenetischer Faktor für die RÖ im Vordergrund.

Als einem zweiten wichtigen Faktor kommt der Clearancefunktion Bedeutung zu. Mit der Clearance wird die Selbstreinigungsfunktion des Ösophagus bezeichnet, durch peristaltische Kontraktionen der tubulären Speiseröhre das Refluat in den Magen zurückzubefördern.

Es erscheint plausibel, daß einem erniedrigten Sphinkterruhedruck eine entscheidende ursächliche Bedeutung für die RÖ zukommt, da er bei pathologischer Erniedrigung den Reflux des für die Ösophagusschleimhaut schädlichen Mageninhalts nicht mehr wie ein intakter UOS verhindert (Krejs et al., 1976; Dent, 1980; Atharides et al., 1981).

So fanden Knuff et al. (1982) bei Gegenüberstellung der Ruhedrucke eines Normalkollektivs mit dem einer ösophagoskopisch gesicherten Ösophagitis in der Tat signifikant niedrigere Werte (Median 6 mm Hg gegenüber Median 10 mm Hg, $n=40$, $p<0,05$). Allerdings berichten diese und andere Arbeiten über erhebliche Überschneidungen zwischen den beiden Kollektiven: Bei einem Teil der Patienten (32%) überschritt der Ruhedruck des UOS den Grenzwert von 6 mm Hg, bei einem Teil der Gesunden (10%) lag er unter 6 mm Hg (Boesby, 1977). Bei allen Patienten bestand im Gegensatz zu dem gesunden Vergleichskollektiv eine Hiatusgleithernie; Refluxmessungen wurden nicht durchgeführt.

Zur Wertigkeit der Druckmessung im Hinblick auf die Erfassung einer Sphinkterinsuffizienz sind in einer zusammenfassenden Arbeit in 10% der Fälle falsch positive (erniedrigter Sphinkterruhedruck bei Fehlen von Symptomen einer RÖ) und in 25% falsch negative (Sphinkterruhedruck im Normbereich bei Anwesenheit von Symptomen einer RÖ) Ergebnisse

ermittelt worden (Witte, 1978).

Ein Grenzwert des Sphinkterruhedrucks, durch den eindeutig zwischen pathologisch und nicht pathologisch unterschieden werden kann, wurde von keinem der Autoren angegeben (DeMeester et al., 1976b; Boesby, 1977; Breen et al., 1978; Pope et al., 1981; Knuff et al., 1982). Nur sehr niedrige (unter 5 mm Hg) und sehr hohe (über 25 mm Hg) Sphinkterruhedrucke ermöglichen eine sichere Aussage (Pope et al., 1981).

Allen Untersuchungen war allerdings gemeinsam, daß die Messung im Rahmen der Durchzugsmanometrie (siehe 1.1.) mit nur 3 oder 4 Kathetern erfolgte (Lage der Katheteröffnungen zueinander: 90° bzw. 120°) und somit durch arithmetische Mittelwertbildung auf den wahren intraluminalen Druck geschlossen werden mußte.

Durch Verwendung eines 8-lumigen Katheters (Lage der Katheteröffnungen zueinander: 45°) kam man dem Ziel einer zirkulären Druckmessung offensichtlich näher: Es zeigte sich, daß bei Patienten, die nur klinisch und pH-metrisch Zeichen einer Ösophagitis aufwiesen ($n_1=9$), der Sphinkterruhedruck normal war. Wurden zusätzlich mittels Endoskopie entzündliche Veränderungen, mikroskopisch und makroskopisch, der Ösophagusschleimhaut festgestellt ($n_2=13$), so fand sich ein signifikant erniedrigter Sphinkterruhedruck (Median 29 mm Hg gegenüber Median 8 mm Hg; $p<0,05$). Daraus wurde eine Abhängigkeit des Sphinkterruhedrucks vom Endoskopiebefund, nicht aber von den klinischen Symptomen und dem pH-Metriebebefund abgeleitet (Welch et al., 1980).

Andere Autoren konnten zeigen, daß Patienten mit pathologischem g.-ö. Reflux ($n_1=20$) einen erniedrigten Sphinkterruhedruck (Median 7,5 mm Hg) hatten, wenn zusätzlich klinische Symptome bestanden. War der pH-Metriebebefund pathologisch ohne die gleichzeitige Anwesenheit von klinischen Symptomen einer Ösophagitis ($n_2=20$), wurde ein signifikant höherer Sphinkterruhedruck (Median 13,8 mm Hg) gemessen ($p<0,01$; Ahtarides et al., 1981). Eine mögliche Abhängig-

keit zwischen dem Schweregrad der klinischen Symptome und dem Sphinkterruhedruck wurde an Patienten mit schweren und mittelschweren klinischen Symptomen und bei Gesunden durch Messung der Ruhedrucke des UOS geprüft. Dabei ergab sich, daß alle drei Gruppen in der Mehrzahl der Fälle einen Sphinkterruhedruck aufwiesen, der über 10 mm Hg lag; bei schweren und mittelschweren Symptomen in 66%, bei Gesunden in 95% (DeMeester et al., 1976a).

Nach diesen Befunden läßt sich eine Abhängigkeit, die es gestattet, von der Schwere der Symptome auf die Erniedrigung des Sphinkterruhedrucks zu schließen, also nicht herleiten, auch dann nicht, wenn die Symptome stark ausgeprägt sind.

Weitere Einblicke in die Bedeutung des UOS als gastro-ösophageale Refluxbarriere wurden gewonnen durch kombinierte Ösophagus-pH-Metrie und Manometrie, wobei den Patienten in einem getrennten Untersuchungsgang 0,1 N Salzsäure in den Magen instilliert wurde. Dadurch sollte ermittelt werden, ab welcher Säuremenge ein g.-ö. Reflux auftritt und ob zwischen der Säuremenge, die zum Reflux führt, und dem Ruhedruck des UOS eine Abhängigkeit besteht. Es zeigte sich, daß es bei Patienten mit niedrigem Sphinkterruhedruck schon nach geringen Säuremengen zum Reflux kam; mit zunehmendem Druck des UOS wurden hingegen immer größere Säuremengen erforderlich, ehe ein Reflux eintrat (Ahtarides et al., 1981).

Diese manometrischen Untersuchungen belegen, wie auch andere Studien, daß dem UOS als g.-ö. Verschlußorgan eine entscheidende Funktion in der Verhinderung des g.-ö. Refluxes zukommt.

2. Ösophagus-pH-Metrie

G.-ö. Reflux wird für die Entstehung einer Ösophagitis und der durch sie verursachten Beschwerden als wichtiger Faktor angesehen. Um ihn messen zu können, wurden Sonden entwickelt, mit denen der intraösophageale pH-Wert registriert werden kann.

Inzwischen stehen Meßsysteme zur Verfügung, mit denen analog einer Langzeit-EKG-Registriereinheit Daueraufzeichnungen in Ruhe und Bewegung möglich sind. Durch den Einsatz solcher Instrumente wurde nachgewiesen, daß es Patienten mit den klinischen Symptomen einer RÖ und gesteigertem g.-ö. Reflux gibt, bei denen die Ösophagusschleimhaut endoskopisch intakt ist (Hellemans et al., 1981). Diese Konstellation wird als "Refluxkrankheit ohne Ösophagitis" bezeichnet. Besteht zusätzlich eine Entzündung der Ösophagusschleimhaut, wird von Refluxösophagitis gesprochen.

2.1. Meßsysteme

Mit Hilfe der Langzeit-pH-Metrie wird ermittelt, in wieviel Prozent der Gesamtregistrierzeit der pH-Wert in der Speiseröhre etwa 5 cm oberhalb des UOS den pH-Wert von 4 unterschreitet. Hierfür wurde zunächst der intraösophageale pH-Verlauf unter stationären Bedingungen über 12 Stunden registriert. Neben dem Nachteil der Hospitalisierung war dabei in Kauf zu nehmen, daß die Aufzeichnung in einer für den Patienten ungewohnten Umgebung stattfand. Inzwischen ist bekannt, daß dadurch das Refluxverhalten verändert wird (Weiser et al., 1982). Erst durch die Entwicklung von portablen Aufzeichnungsgeräten wurden diese Nachteile beseitigt. Sie gestatten die intraösophageale pH-Messung über 24 Stunden unter weitgehend "physiologischen", d.h. häuslichen Be-

dingungen bei freier Beweglichkeit des Patienten (Ravich et al., 1980; Emde, 1982; Weiser et al., 1982).

Von den bisher entwickelten Systemen scheint die Aufzeichnung des pH-Verlaufs durch ein Tonbandgerät die größten Vorteile zu bieten (Emde, 1982; Weiser et al., 1982). Demgegenüber sind telemetrische Verfahren, bei denen die Datenermittlung über Funk erfolgt, größeren externen und systembedingten Störmöglichkeiten unterlegen (Siewert et al., 1978).

2.2. Aussagekraft der Langzeit-pH-Metrie

Die Anwendung der Langzeit-pH-Metrie bei gesunden Probanden brachte neue Erkenntnisse über den physiologischen g.-ö. Reflux: Es zeigte sich, daß bei gesunden Probanden auch unter normalen Bedingungen ein g.-ö. Reflux stattfindet, der durchschnittlich $1,49\% \pm 1,38$ der Aufzeichnungszeit beträgt und bis zu 4,2% (berechnet aus Mittelwert plus zweifacher Standardabweichung) als noch normal angesehen werden kann (Pellegrini et al., 1978).

Dieser physiologische Reflux ereignet sich überwiegend bei aufrechtem Oberkörper, vor allem auch während des Essens und postprandial. In liegender Position verringert sich normalerweise der Reflux und erreicht in der Tiefschlafphase Werte um Null.

Die mittlere Einzelrefluxdauer ist in der Schlafphase dagegen signifikant länger als in der Wachphase ($3,3 \text{ min} \pm 1,7$ gegenüber $1,8 \text{ min} \pm 0,9$; $n=31$, $p<0,01$); wahrscheinlich ist diese Verschlechterung der Clearance-Funktion durch die liegende Körperhaltung im Schlaf bedingt (Weiser et al., 1982).

Eine Abhängigkeit der durchschnittlichen Refluxdauer vom Alter fand sich nicht (DeMeester et al., 1976b).

Um herauszufinden, welche pathophysiologische Bedeutung der g.-ö. Reflux für die Entstehung von klinischen Symptomen und endoskopischen Veränderungen der Ösophagusschleimhaut hat, wurden die Ergebnisse der Langzeit-pH-Metrie mit diesen Parametern verglichen und auf ihre Abhängigkeit geprüft: Es wurde nachgewiesen, daß Patienten mit den typischen klinischen Symptomen einer RÖ, unabhängig vom Endoskopiebefund, bei der Langzeit-pH-Metrie eine signifikant längere Refluxdauer haben als ein gesundes Vergleichskollektiv ($\text{pH} < 4$ in $9,98\% \pm 6,44$ der Gesamtregistrierzeit gegenüber $1,47\% \pm 1,38$; $n_1 = 38$, $n_2 = 15$, $p < 0,01$; Johnson et al., 1974; $\text{pH} < 4$ in $93,7 \text{ Min.} \pm 28,9$ der Gesamtregistrierzeit (15 Stunden) gegenüber $4,8 \text{ Min.} \pm 1,6$; $n_1 = 27$, $n_2 = 10$, $p < 0,01$; Irvin et al., 1977). Sind die Symptome stark ausgeprägt, findet sich bei 92% eine pathologisch verlängerte Refluxzeit (DeMeester et al., 1976a). Über eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der klinischen Symptome und der Refluxdauer wurde jedoch von keinem der Autoren berichtet (Johnson et al., 1974; DeMeester et al., 1976a; Irvin et al., 1977). Allerdings fand die pH-Aufzeichnung bei diesen Patienten unter stationären Bedingungen statt.

Demgegenüber besteht eine stärkere Abhängigkeit zwischen der Stärke der klinischen Symptome und der Einzelrefluxdauer: Mit zunehmender Ausprägung der klinischen Symptome wird die Einzelrefluxdauer länger (Lichter, 1974).

Bei einer Gegenüberstellung von Endoskopiebefund und pH-Metrieergebnis ergab sich, daß Patienten mit endoskopischer Ösophagitis eine signifikant längere Refluxzeit haben als Personen mit unauffälliger Ösophagusschleimhaut ($\text{pH} < 4$ in $10,71\% \pm 8,61$ der Gesamtregistrierzeit gegenüber $1,82\% \pm 2,44$; $n_1 = 28$, $n_2 = 18$; $p < 0,05$; Matikainen, 1981). Eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Ösophagitis und der Refluxdauer ist nicht vorhanden (Irvin et al., 1977).

Vergleicht man selektiv die Refluxdauer in der nächtlichen Schlafphase mit dem Ösophagitisgrad, zeigt sich, daß

die Ösophagitiden bei pathologischem nächtlichen Reflux häufig besonders ausgeprägt sind (in 20% der Fälle Ösophagitiden mit Ulcerationen und Blutungen). Demzufolge wurde dem nächtlichen Reflux eine stark destruierende Wirkung auf die Ösophagusschleimhaut zugeschrieben. Patienten ohne Endoskopiebefund mit einem solchen pH-Metrieergebnis müssen für die Entwicklung einer endoskopisch sichtbaren Ösophagitis als besonders gefährdet angesehen werden (Atkinson et al., 1977). Als Ursache der aggressiven Wirkung des pathologischen nächtlichen Refluxes gilt der verlängerte Kontakt der Ösophagusschleimhaut mit der zurückfließenden Säure, weil während der Schlafphase, in der der Patient nicht schluckt, keine suffiziente Clearance stattfindet (DeMeester et al., 1976b; Weiser et al., 1982).

In neueren Untersuchungen gewinnt außerdem der alkalische g.-ö. Reflux mit Galle- und Pankreassaftbeimengungen als Ursache schwerer Ösophagitiden zunehmend an Bedeutung (Pellegrini et al., 1978; Salmon et al., 1981).

In Arbeiten, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Refluxdauer und Sphinkterruhedruck beschäftigten, wurde festgestellt, daß Patienten mit pathologisch verlängertem Reflux einen signifikant niedrigeren Sphinkterruhedruck aufweisen als Probanden mit normaler Refluxzeit (13,8 mm Hg SEM 6 gegenüber 19,6 mm Hg SEM 5; $n_1=54$, $n_2=15$, $p<0,05$). Bei den Patienten bestanden gegenüber dem gesunden Vergleichskollektiv typische klinische Symptome; wie häufig Hiatusgleithernien vorhanden waren, wurde nicht berücksichtigt (DeMeester et al., 1976b). Eine negative Korrelation, bei der mit abfallendem Sphinkterruhedruck die Refluxzeit ansteigt, wurde jedoch auch hier nicht gefunden (Irvin et al., 1977).

b) Aussagekraft von Anamnese und klinischer Symptomatologie

Ob Patienten mit RÖ während oder vor dieser Erkrankung noch an anderen Krankheiten des Gastrointestinaltraktes litten, wurde in der Literatur kaum geprüft. Lediglich ein Autor konnte zeigen, daß Patienten mit Ulcus duodeni und pathologischem g.-ö. Reflux eine signifikant längere Ulcus-anamnese aufweisen als Patienten mit Ulcus duodeni ohne pathologischen g.-ö. Reflux (186 Monate gegenüber 120 Monaten; $n_1=20$, $n_2=19$, $p<0,05$; Wallin, 1980).

Untersuchungen, in denen der Schweregrad der klinischen Symptome mit dem endoskopischen Ösophagitisgrad korreliert wurde, liegen nicht vor. Allerdings wurde von DeMeester et al. (1976a) mitgeteilt, daß bei einem Teil der Patienten (44%) mit schweren klinischen Symptomen keine Ösophagitis nachgewiesen werden konnte, während bei anderen Patienten mit starker Klinik in 56% endoskopisch die Zeichen einer schweren Ösophagitis vorhanden waren. Bei Patienten ohne die typischen klinischen Symptome wurde das Bild einer schweren Ösophagitis in bis zu 50% der Fälle gesehen.

Da eine Refluxkrankheit praktisch immer von einer Hiatusgleithernie begleitet wird (Wright et al., 1979), dem alleinigen Auftreten dieser häufigen Anomalie (20 - 50% der westlichen Bevölkerung; Dyer et al., 1968; Hafter, 1974) jedoch kein Krankheitswert zukommt, schreibt man der Hiatusgleithernie eine permissive Rolle bei der Entstehung der Refluxkrankheit zu. Dabei ist nicht vollständig geklärt, ob der Wirkungsmechanismus durch eine Störung des UOS oder durch eine Funktionsbeeinträchtigung von Antirefluxmechanismen zustande kommt (Koelz, 1981).

III. AUSWAHL VON UNTERSUCHUNGEN UND MESSYSTEMEN IN RELATION ZUR FRAGESTELLUNG

a) Korrelierende Untersuchungen zwischen funktionsdiagnostischen Parametern in Relation zur Fragestellung

Es muß angenommen werden, daß der Ruhedruck des UOS und die Speiseröhrenclearance für das Ausmaß des g.-ö. Refluxes bestimmend sind und damit, unter anderen, ursächliche Faktoren für die Entstehung der Refluxkrankheit darstellen. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur durch den Vergleich von Sphinkterruhedruckwerten bei Gesunden gegenüber Patienten mit pathologischem g.-ö. Reflux untersucht, und es wurde dabei eine signifikante Erniedrigung des Sphinkterruhedruckes in der Patientengruppe festgestellt (DeMeester et al., 1976b). Weitgehend unberücksichtigt blieb dabei die Frage, ob zwischen Sphinkterruhedruck und Parametern des g.-ö. Refluxes eine negative Korrelation besteht, so daß ansteigende Sphinkterruhedrucke abfallende Refluxwerte zur Folge haben. Unklar blieb auch, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Sphinkterruhedruck und Speiseröhrenclearance besteht.

In der vorliegenden Arbeit sollen diese Fragen beantwortet werden, indem der Sphinkterruhedruck mit Refluxparametern korreliert wird. Im einzelnen soll der Sphinkterruhedruck der Refluxzeit und der durchschnittlichen Dauer, sowie der Anzahl der Refluxepisoden gegenübergestellt werden. Die Bestätigung eines Zusammenhanges, der etwa belegt, daß hohe Sphinkterruhedruckwerte einen pathologischen g.-ö. Reflux sicher verhindern, könnte dann in diesen Fällen zum Verzicht auf die Langzeit-pH-Metrie führen, d.h. die diagnostischen Methoden könnten rationeller eingesetzt werden. Die getrennte Untersuchung von Refluxzeit und Einzelrefluxdauer soll vorgenommen werden, um zu ermitteln, ob die beiden

Größen in unterschiedlicher Weise vom Sphinkterruhedruck abhängen. Für diese Annahme spricht, daß die Einzelrefluxdauer, mehr als die Refluxzeit, eine Clearancefunktion darstellt.

Wie sich der Sphinkterdruck unter Belastung verhält (dieses kann durch den sogenannten Bauchkompressionstest (BKT) bei der Manometrie geprüft werden) und welche Bedeutung ihm für die Verhinderung des g.-ö. Refluxes zukommt, soll durch die Gegenüberstellung von BKT und Refluxzeit, sowie BKT und Einzelrefluxdauer überprüft werden. Durch Vergleich mit den Ergebnissen, die sich bei der Korrelation zwischen Sphinkterruhedruck und Refluxparametern ergeben, soll beurteilt werden, welche der beiden Sphinktergrößen für die Verhinderung des g.-ö. Refluxes die größere Bedeutung hat.

Diese Fragestellung wurde in der Literatur bislang nicht bearbeitet.

Die direkte Gegenüberstellung von Bauchkompressionstest und Sphinkterruhedruck soll vorgenommen werden, um zu klären, ob sich die beiden Parameter bei der Feststellung einer Sphinkterinsuffizienz ergänzen oder voneinander abweichen.

b) Untersuchungen anderer Größen, die für die Refluxösophagitis Bedeutung haben

Es sollen einige ausgewählte Zusammenhänge zwischen funktionsdiagnostischen, endoskopischen, klinischen und anamnestischen Parametern untersucht werden, um die Bedeutung dieser Größen für die Pathogenese der RÖ besser beurteilen zu können und dadurch Ergebnisse aus der Literatur zu ergänzen.

1. Um festzustellen, ob dem Alkohol eine Bedeutung für die Pathogenese der RÖ zukommt, soll ermittelt werden, bei wievielen Patienten mit endoskopischer Ösophagitis eine positive Alkoholanamnese erhoben werden konnte.
Ob der Alkohol dann mehr toxisch auf die Ösophagusschleimhaut wirkt oder seine schädigende Wirkung eher durch die Herabsetzung des Sphinkterdrucks mit nachfolgendem g.-ö. Reflux entfaltet (Hogan et al., 1972), soll in einer Untersuchung, in der die Alkoholanamnese der Refluxzeit gegenübergestellt wird, geprüft werden.
2. Ferner soll untersucht werden, ob Patienten mit RÖ mehr klinische Symptome haben, wenn bei ihnen zusätzlich eine Hiatusgleithernie besteht, oder ob die Anzahl der klinischen Symptome ausschließlich von anderen Faktoren bestimmt wird. Aus der Literatur ergaben sich Hinweise dafür, daß eine Hiatusgleithernie über eine Verschlechterung der Clearancefunktion Einfluß auf die Klinik haben könnte (Lichter, 1974; DeMeester et al., 1981)
3. Für den Zusammenhang zwischen Refluxzeit und Ösophagitisgrad konnte in der Literatur eine signifikante Verlängerung der Refluxzeit bei Patienten mit endoskopischer Ösophagitis gegenüber einem gesunden Vergleichskollektiv nachgewiesen werden (Matikainen, 1981). Ob innerhalb eines Patientenkollektivs mit zunehmender Refluxzeit der Ösophagitisgrad ansteigt, soll in der vorliegenden Un-

tersuchung geprüft werden.

4. Ebenso wurde für die Beziehung zwischen Refluxzeit und klinischer Symptomatologie festgestellt, daß Patienten mit typischen klinischen Symptomen, unabhängig davon, ob eine endoskopische Ösophagitis besteht, eine signifikant längere Refluxzeit haben als ein gesundes, symptomfreies Vergleichskollektiv (Johnson et al., 1974; DeMeester et al., 1976a; Irvin et al., 1977). Hier soll darüberhinaus untersucht werden, inwieweit eine Korrelation zwischen Refluxzeit und Anzahl der klinischen Symptome besteht, die es gestattet, von der Klinik auf die Refluxzeit zu schließen bzw. einen ansteigenden g.-ö. Reflux für die Zunahme der klinischen Symptome verantwortlich zu machen.
5. Welcher Zusammenhang zwischen der RÖ und dem Auftreten anderer gastro-intestinaler Erkrankungen vor oder während der RÖ besteht, wurde in der Literatur kaum beschrieben. In dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, wie häufig Patienten mit RÖ noch andere gastro-intestinale Erkrankungen aufweisen, um welche es sich handelt und wie oft die einzelnen Erkrankungen angetroffen werden. Auf diese Weise sollen Anhaltspunkte dafür gefunden werden, ob die RÖ durch gleiche oder ähnlich wirkende Faktoren verursacht wird wie die anderen gastro-intestinalen Erkrankungen.

c) Auswahl der Meßsysteme

Zur Messung von Sphinkterruhedruck und Sphinkterdruck unter Belastung sind Meßsysteme erforderlich, die es gestatten, den intraösophagealen Druck möglichst genau zu registrieren. Dies wird unter anderem durch das hydraulische Kapillar-Infusionssystem nach Arndorfer erreicht. Es zeichnet sich gegenüber dem Spritz-Pumpen-Infusionssystem auf Grund seiner niedrigen Compliance durch geringere Artefaktanfälligkeit aus (Arndorfer et al., 1977) und liefert wie die direkte intraösophageale Registrierung mit Miniaturdruckaufnehmern exakte Ergebnisse. Da letztere kostenintensiv und aufwendig in der Handhabung sind, wurde in der vorliegenden Untersuchung die Arndorfer-Meßmethode eingesetzt.

Für die Messung von Refluxzeit, Anzahl der Refluxepisoden und Einzelrefluxdauer sind Meßsysteme wünschenswert, die den intraösophagealen pH-Verlauf über längere Zeit (≥ 12 Stunden) registrieren. Da dies nur mit der Langzeit-pH-Metrie möglich ist, muß ihr vor allen anderen Methoden zur Erfassung eines g.-ö. Refluxes (Bernstein-Test, Säurerefluxtest, Refluxprovokationstest) der Vorzug gegeben werden.

Für die pH-Aufzeichnung im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchungen wurde die ambulante 24-Std.-Langzeit-pH-Metrie verwendet, die gegenüber der stationären Methode den Vorteil der pH-Messung unter "physiologischen" häuslichen Bedingungen bietet. Es wurde die Tonbandaufzeichnung analog der Langzeit-EKG-Registrierung gewählt, da diese die geringste Störanfälligkeit besitzt (Siewert et al., 1978; Emde, 1982; Weiser et al., 1982).

B. MATERIAL UND METHODEN

I. UNTERSUCHUNGSGUT

Für die vorliegende Untersuchung wurden mit drei verschiedenen Auswahlmethoden klinische Daten und Untersuchungsergebnisse von Patienten ermittelt, die sich von 1978 bis 1981 im Bereich der Inneren Abteilung mit Schwerpunkt Gastroenterologie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin aufhielten; auf diese Weise lagen die Daten in drei Gruppen vor:

Gruppe 1 setzt sich aus 27 Patienten zusammen, bei denen endoskopisch eine Ösophagitis festgestellt wurde. Bei jedem dieser Patienten wurde die Anwesenheit bzw. Abwesenheit folgender, für die Refluxösophagitis als typisch geltender Symptome, mit einem Anamnesebogen erfaßt: Sodbrennen, retrosternale Schmerzen, epigastrische Schmerzen, Dysphagie, Regurgitation und Odynophagie (Tabelle 1).

Zusätzlich wurde eine Alkoholanamnese erhoben, die dann als positiv galt, wenn der Patient angab, in den letzten Jahren mehr als 80 g Alkohol täglich getrunken zu haben.

Die Untersuchungsergebnisse von 41 Patienten, bei denen sowohl eine Ösophagus-Manometrie, als auch eine Langzeit-pH-Metrie durchgeführt wurde, wurden in Gruppe 2 zusammengefaßt; innerhalb dieser Gruppe ist ein Vergleich der Untersuchungsmethoden untereinander möglich. Die Untersuchungen wurden jeweils veranlaßt, wenn bei einem Patienten die typischen klinischen Symptome der Ösophagitis bestanden oder bei einer vorangegangenen Endoskopie eine Ösophagitis gesichert wurde.

In der dritten Gruppe wurden die Ergebnisse der Ösophagus-Manometrie von 85 Patienten zusammengefaßt, um Teilergebnis-

se (Sphinkterruhedruck, Bauchkompressionstest) dieser Untersuchung miteinander vergleichen zu können.

II. ANGEWANDTE METHODEN

a) Ösophagus-Manometrie

1. Prinzip der Methode

Mit der intraluminalen Ösophagus-Manometrie werden die Drucke, die innerhalb der Speiseröhre herrschen, unter verschiedenen Bedingungen gemessen. Bei der hier beschriebenen Methode handelt es sich um das hydraulische Kapillarinfusionssystem (Arndorfer et al., 1977). Es besteht aus einem Manometrikatheter, vier Druckwandlern, die über ein starres Rohr mit einer mit Wasser gefüllten Druckkammer verbunden sind, und einer Gasflasche mit nachgereinigtem Stickstoff (Abbildung 1).

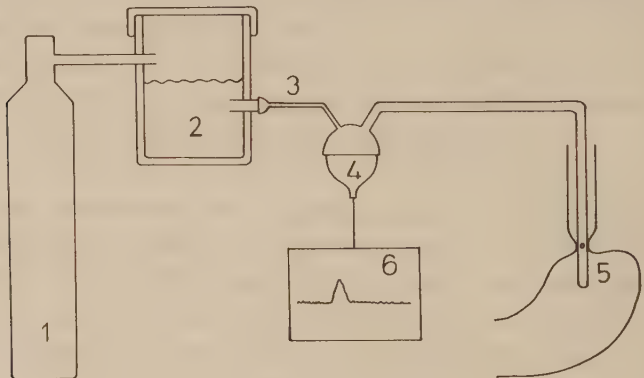


Abbildung 1: Schematischer Aufbau des hydraulischen Kapillarinfusionssystems zur Ösophagus-Manometrie.
 1: Stickstoffdruckflasche, 2: Wasserreservoir, 3: Kapillare, 4: Druckwandler, 5: Meßkatheter, 6: Registriergerät.

Die gemessenen Drucke wurden mit einem 7-Kanal-Schreiber aufgezeichnet. Auf vier Kanälen wurde der Druck registriert, die drei anderen Kanäle dienten zur Aufzeichnung der mittels eines Thermistors registrierten Atmung des Patienten, der Kehlkopfbewegung und der Bildung eines Mittelwertes aus den drei bei der Durchzugsmanometrie gemessenen Druckwerten (siehe unten).

Das beschriebene System hatte eine niedrige Compliance, so daß der Fluß entlang der Kapillare dem Druckgradienten proportional war.

Der Kammerdruck betrug 1000 mm Hg und der basale Durchfluß durch die Kapillare 1,5 ml/min. Infolge des hohen Drucks im Kathetersystem verursachten Druckschwankungen im Ösophagus, die 200 mm Hg in der Praxis nicht überschritten, nur eine geringe Verminderung des Kapillarflusses (bei einem intraösophagealen Druck von 100 mm Hg um 10%).

Der Manometrieschlauch aus PVC hatte einen Durchmesser von 6 mm (18 Ch) und eine Länge von 80 cm. Er enthielt sechs Einzelkatheter, deren Lumina jeweils 0,8 mm betrugen. Bei drei Kathetern lagen die Öffnungen 5 cm oberhalb der Spitze des Manometrieschlauches in gleicher Höhe und im Winkel von 120° zueinander, beim 4. Katheter 10 cm, beim 5. Katheter 15 cm und beim 6. Katheter 20 cm oberhalb der Spitze des Manometrieschlauches.

Durch unterschiedliche Verbindung zwischen den Einzelkathetern und den Druckwandlern war es möglich, entweder Drucke im Abstand von 5 cm entlang des Manometrieschlauches zu messen (von 5 cm bis 20 cm oberhalb der Spitze des Manometrieschlauches; Mehrpunktmanometrie) oder drei Druckmessungen auf der gleichen Höhe (5 cm oberhalb der Schlauchspitze; Durchzugsmanometrie) durchzuführen.

Als Verbesserung der bisher üblichen graphischen Mittelwertbildung wurden die drei bei der Durchzugsmanometrie gewonnenen Meßsignale über eine elektrische Mittelwertbildung einem weiteren Schreibkanal zugeführt. Dadurch konnte

der Sphinkterruhedruck leicht aus der Differenz zwischen dem Maximum der gemittelten Druckprofilkurve und dem intragastralen Druck ermittelt werden.

2. Durchführung der Untersuchung

Vor Beginn der Untersuchung wurde der Manometrieschlauch langsam in den Ösophagus bzw. Magen vorgeschoben, bis die Spitze etwa 52 cm von der Zahnreihe entfernt war. Da der untere Ösophagussphinkter (UOS) höchsten 40 cm von der Zahnreihe entfernt liegt, befanden sich bei dieser Positionierung des Manometrieschlauches die Öffnungen der beiden ersten Kanäle (5 cm und 10 cm von der Schlauchspitze entfernt) im Magen. Durch zentimeterweises Ziehen des Schlauches wurde die zweite Meßöffnung in Höhe des UOS positioniert. Anschließend wurde der Bauchkompressionstest (BKT) durchgeführt, um die Funktionsreserven des UOS zu prüfen. Dabei erzeugte der Untersucher durch manuellen Druck auf das Abdomen eine intragastrale Druckerhöhung. Trat gastro-ösophagealer Druckausgleich ein, lag ein pathologischer BKT vor; setzte sich der intragastrale Druck nicht in die Speiseröhre fort, galt der BKT als normal. Voraussetzung für die Auswertbarkeit dieses Tests war ein Druckanstieg im Magen von mindestens 10 mm Hg.

Danach wurde der Manometrieschlauch zentimeterweise gezogen und der Patient aufgefordert, in jeder Position zu schlucken, um die Schluckperistaltik aufzuzeichnen. Kam es schließlich zum Druckanstieg im obersten Kanal, hatte die oberste Katheteröffnung (20 cm von der Schlauchspitze entfernt) den oberen Ösophagussphinkter erreicht. Danach wurde der Katheter erneut vorgeschoben und es wurden die Katheteranschlüsse so umgeschaltet, daß der Druck von den drei auf einer Höhe endenden Kathetern gemessen werden konnte. Diese Schaltung wurde für den "Durchzug" verwendet, bei dem die

Druckmessung des UOS durch langsames Ziehen der drei Katheteröffnungen über den UOS hinweg erfolgte.

b) Langzeit-pH-Metrie

1. Prinzip der Methode

Bei der ambulant durchgeführten Langzeit-pH-Metrie handelt es sich um eine Methode, die es gestattet, den intraösophagealen pH-Wert eines Patienten über 24 Stunden unter häuslichen Bedingungen aufzuzeichnen.

Zur Aufnahme des pH-Wertes wurde ein Langzeit-Tonband der Firma Oxford Medical System, Abingdon, Großbritannien, verwendet, das auf Grund seiner langsamen Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 2 mm/sec eine mindestens 24 Stunden dauernde Aufzeichnung ermöglicht. Es wurden handelsübliche Tonbandkassetten verwendet, die Energie lieferten Quecksilberzellen, die eine Laufzeit von mindestens 40 Stunden garantieren.

Zur pH-Aufzeichnung diente ein pH-Meter-Vorverstärker mit Modulator, der mit Hilfe einer quarzstabilen Trägerfrequenz eine genaue Reproduktion der Aufnahmezeitpunkte ermöglichte. Nickel-Cadmium-Zellen versorgten das Gerät mit Energie (Emde, 1982).

Langzeittonbandgerät und pH-Meter-Vorverstärker mit Modulator trug der Patient in zwei kleinen Stofftaschen am Körper.

Die Wiedergabe erfolgte durch ein automatisch gesteuertes Kassettentonbandgerät, welches durch einen Zeitrafferfaktor von 23,8 eine 24 Stunden-Aufnahme in etwa einer Stunde wiedergab. Die zeitliche Auflösung betrug etwa eine Sekunde. Zwei Zähler zeigten die Gesamtaufzeichnungszeit und die Zeitdauer mit pH kleiner als vier an. Auf einem y/t Schreiber wurde der pH-Verlauf registriert. Nach jeder

Stunde Aufzeichnungszeit setzte der Schreiber zusätzlich eine Markierung.

Bei der Elektrode handelte es sich um eine Miniatur-Einstab-Elektrode Typ 440 der Firma Ingold.

2. Durchführung der Untersuchung

Nachdem das Gerät mit zwei Eichlösungen (Pufferlösung mit pH 7 und pH 4 für Nullpunkt und Steigung) geeicht worden war, wurde die Elektrode 5 cm oberhalb des UOS positioniert.

Während der 24-stündigen Aufzeichnungszeit sollte der Patient in einem Protokoll vermerken, wann er gegessen und getrunken hat, wann sich sein Oberkörper in aufrechter und wann in liegender Position befand. Außerdem sollte er aufschreiben, wann er folgende Beschwerden verspürte: Sodbrennen, retrosternale Schmerzen, epigastrische Schmerzen, Odynophagie.

Um einen für den Patienten möglichst typischen pH-Verlauf zu bekommen, wurde dieser dazu angehalten, seine üblichen Lebensgewohnheiten am Tag der Aufzeichnung beizubehalten und auch keine Diät einzunehmen; lediglich auf sehr harte Mahlzeiten sowie sehr heiße und sehr kalte Speisen oder Getränke sollte er verzichten, um eine Funktionsstörung der Elektrode zu vermeiden.

Die 24 Stunden dauernde Aufzeichnung wurde in der Regel von den Patienten gut toleriert.

3. Auswertung der Untersuchung

Durch Division der Zeit mit pH unter 4 durch die Gesamtaufzeichnungszeit ließ sich die Refluxzeit berechnen, wobei bis zu 4% als normal gilt (Johnson et al., 1974).

Mit Hilfe des registrierten pH-Verlaufs konnten physiologische und pathologische Refluxepisoden ermittelt werden.

Aus dem Quotienten der Gesamtrefluxdauer, geteilt durch die Gesamtzahl der Einzelrefluxepisoden, ließ sich die durchschnittliche Länge eines einzelnen Refluxes (Einzelrefluxdauer) errechnen.

Ein Reflux wurde als pathologisch angesehen, wenn von Beginn des Refluxes die Zeit bis zur Überschreitung eines pH-Wertes von 4 mehr als 5 Minuten betrug (Johnson et al., 1974), bzw. das Wiedererlangen des Ausgangs-pH-Wertes mehr als 10 Minuten erforderte (eigene Definition).

Mehr als drei pathologische Refluxepisoden innerhalb von 24 Stunden galten als nicht mehr normal und wurden als Ausdruck einer eingeschränkten Clearance angesehen (Johnson et al., 1974).

Von einem Reflux wurde dann gesprochen, wenn sich der Ausgangs-pH-Wert um mehr als zwei Stufen änderte (eigene Definition).

Ein alkalischer Reflux galt immer als pathologisch (Pellegrini et al., 1978).

Mit Hilfe der Stundenmarkierung ließ sich in den Kurvenverlauf eintragen, wann der Patient gegessen und getrunken hat, wann der Oberkörper aufrecht oder liegend war, und wann der Patient Schmerzen empfand.

In der Regel wurde zuerst die Manometrie und im direkten Anschluß daran die pH-Metrie durchgeführt, um die pH-Elektrode 5 cm oberhalb des manometrisch lokalisierten UOS positionieren zu können und um von beiden Untersuchungen

Ergebnisse aus der gleichen Phase der Erkrankung zu erhalten.

c) Ösophagoskopie

Mit der Ösophagoskopie läßt sich die Schleimhaut der Speiseröhre makroskopisch beurteilen.

Die Untersuchung wurde mit einem flexiblen Fibrin-strument mit Rasterbild der Firma Olympus GIF D3 oder D4 durchgeführt. Mit dieser Methode konnten, im Gegensatz zum starren Endoskop, durch die Flexibilität der Glasfaserbündel (Normalgröße 4x4 mm) auch "krumme" Wege untersucht werden. Die Untersuchung wurde in Linksseitenlage des Patienten durchgeführt; eine Sedierung war in der Regel nicht erforderlich. Die Inspektion des Ösophagus geschah von kranial nach kaudal, um Läsionen zu entdecken, bevor sie in Kontakt mit dem Endoskop gekommen waren.

Magen und Duodenum wurden routinemäßig mitinspiziert. Außerdem wurde durch Inversion im Magen festgestellt, ob eine Hiatusgleithernie vorliegt.

Für die Graduierung der Ösophagitis wurde folgende Einteilung verwendet:

Grad 0: intakte Schleimhaut

Grad I: Brüchigkeit

Grad II: einzelne Läsionen, d.h. Erosionen und multiple oberflächliche Ulcera

Grad III: konfluierende und longitudinale Erosionen

Grad IV: zirkuläre Ulcerationen mit oder ohne Komplikationen, wie Stenose oder Barret-Syndrom

Im Rahmen der Untersuchung wurden Proben zur histologischen und mikrobiologischen Begutachtung entnommen.

III. METHODEN DER ERGEBNISANALYSE

Die ermittelten Werte wurden durch die folgenden nicht parametrischen Stichprobentestungen statistisch überprüft:

1. Wilcoxon-Wn-Test

Dieser Test wurde beim Vorliegen unbekannter Verteilungsfunktionen (unter der Annahme der Stetigkeit) und Unabhängigkeit der Parameter für unverbundene Stichproben zur Überprüfung der Nullhypothese verwendet.

2. Produktmomentkorrelation nach Pearson

Unter Annahme der Normalverteilung wurde der Quotient aus der empirischen Kovarianz beider Stichproben und dem Produkt der Standardabweichungen der einzelnen Stichproben als Maßzahl für den Grad des Zusammenhanges berechnet.

3. 4-Felder-G-Test

Beim G-Test wurde über die logarithmierten stetigkeitskorrigierten Beobachtungswerte in der 4-Felder-Tafel die Prüfgröße G berechnet, die unter der Annahme der Unabhängigkeit Chi^2 verteilt ist.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde Signifikanz angenommen.

C. E R G E B N I S S E

I. KLINIK

Von den 27 Patienten (Gruppe 1) mit endoskopischer Ösophagitis waren 15 Patienten (56%) männlich und 12 Patienten (44%) weiblich; das Alter der Patienten lag zwischen 28 und 83 Jahren (Median 58).

Das Symptom epigastrischer Schmerz wurde von 14 Patienten (52%) angegeben und war damit am häufigsten. 9 Patienten (33%) klagten über Sodbrennen; bei 5 Patienten (19%) traten retrosternale Schmerzen auf; Dysphagie und Regurgitation fand sich bei jeweils 4 Patienten (15%); nur ein Patient (3,80%) gab Odynophagie an.

Bei 10 Patienten (37%) trat nur ein Symptom auf. 7 Patienten (26%) hatten keine der typischen Symptome. 6 Patienten (22%) gaben 3 Symptome an und nur bei 4 Patienten (15%) traten 2 Symptome auf.

Eine positive Alkoholanamnese war bei 11 Patienten (41%) vorhanden, bei 13 Patienten (48%) war die Alkoholanamnese negativ und bei 3 Patienten (11%) konnte nicht ermittelt werden, wieviel Alkohol sie in letzter Zeit zu sich genommen hatten.

(Tabelle 1)

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Sod- br.	retro- st. S.	epi- ga.S.	Dys- phag.	Reg.- tat.	Odyn.- phag.	Al- koho
1	E.S.	76	w	-	-	-	+	+	-	-
2	K.H.	36	m	+	+	+	-	-	-	-
3	E.D.	44	m	-	-	+	-	-	-	+
4	K.R.	57	m	-	+	+	+	-	-	+
5	R.B.	51	w	-	-	+	-	-	-	+
6	W.S.	60	m	-	-	-	-	-	-	?
7	O.K.	77	m	-	-	-	-	-	-	-
8	M.W.	79	w	-	+	-	-	-	-	-
9	F.L.	83	w	+	-	+	-	-	-	-
10	A.R.	83	m	-	-	+	-	-	-	-
11	J.M.	28	m	+	-	-	-	-	-	+
12	G.F.	34	w	-	-	+	-	-	-	+
13	E.S.	77	m	-	-	+	-	-	-	+
14	P.Z.	36	m	-	-	-	-	-	-	+
15	D.P.	37	m	-	-	-	-	-	-	-
16	E.T.	36	w	-	-	+	-	-	-	-
17	G.Z.	56	m	-	-	+	-	-	-	?
18	F.G.	87	w	-	-	-	-	-	-	?
19	D.S.	38	w	-	-	-	-	-	-	-
20	S.M.	69	w	+	-	+	-	-	-	-
21	E.S.	62	w	-	-	-	-	-	-	+
22	K.K.	58	m	+	-	+	-	-	-	+
23	P.B.	77	m	+	-	-	+	+	-	-
24	J.K.	32	w	+	+	-	+	-	-	-
25	G.A.	59	m	+	-	+	-	+	-	+
26	R.W.	37	m	-	-	-	-	+	-	+
27	G.O.	66	m	+	+	-	-	-	+	-

Tabelle 1: klinisch-anamnestische Daten der 27 Patienten mit
endoskopisch nachgewiesener Ösophagitis

II. ENDOSKOPISCHE BEFUNDE

Von den 27 Patienten mit endoskopischer Ösophagitis konnte bei 24 Patienten eine Einteilung in die vier Schweregrade vorgenommen werden. Bei 3 Patienten (11%) fanden sich zwar Schleimhautveränderungen, die als Ösophagitis gedeutet wurden, eine Zuordnung zu den eindeutig definierten Ösophagitisgraden war jedoch nicht exakt möglich.

In Abbildung 2 wird dargestellt, wie sich die vier Ösophagitisgrade auf die 24 endoskopierte Patienten verteilen.

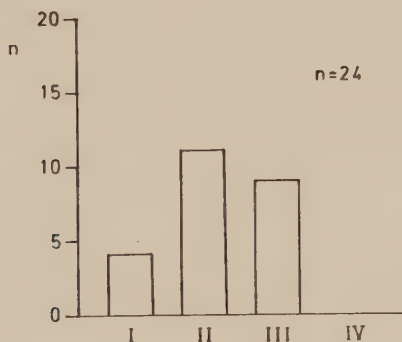


Abbildung 2: Verteilung der endoskopisch gesicherten Ösophagitisgrade

Dabei zeigt sich, daß bei 20 Patienten (83%) entweder Grad II oder III diagnostiziert wurde, wobei auf den Ösophagitisgrad III 9 Patienten (38%) und auf den Ösophagitisgrad II 11 Patienten (46%) entfallen. Nur bei 4 Patienten (17%) wurde eine Ösophagitis Grad I festgestellt; keiner der Patienten litt an einer Ösophagitis Grad IV.

Die einzelnen Befunde sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Ösophagitis- grad	Hiatus- gleithernie
1	E.S.	76	w	I	+
2	K.H.	36	m	II	+
3	E.D.	44	w	I	-
4	K.R.	57	m	III	+
5	R.B.	51	w	I	-
6	W.S.	60	m	II	+
7	O.K.	77	m	III	+
8	M.W.	79	w	II	-
9	F.L.	83	w	I	+
10	A.R.	83	m	III	+
11	J.M.	28	m	III	+
12	G.F.	34	w	III	-
13	E.S.	77	m	III	+
14	P.Z.	36	m	II	+
15	D.P.	37	m	?	+
16	E.T.	36	w	?	?
17	G.Z.	56	m	II	-
18	F.G.	87	w	II	+
19	D.S.	38	w	?	+
20	S.M.	69	w	II	+
21	E.S.	62	w	III	+
22	K.K.	58	m	II	+
23	P.B.	77	m	III	-
24	J.K.	32	w	II	-
25	G.A.	59	m	III	+
26	R.W.	37	m	III	+
27	G.O.	66	m	II	-

Tabelle 2: Die einzelnen endoskopischen Befunde der 27 Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Ösophagitis.

III. FUNKTIONSDIAGNOSTISCHE BEFUNDE

Die einzelnen Ergebnisse der Untersuchung aus Gruppe 2 (41 Patienten mit Langzeit-pH-Metrie und Manometrie) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Dabei sind von jedem Patienten Sphinkterruhedruck und Bauchkompressionstest sowie Refluxzeit, Anzahl der normalen und pathologischen Refluxepisoden und Einzelrefluxdauer angegeben.

a) Ergebnisse der Ösophagus-Manometrie

Für den Ruhedruck des UOS wurden Werte gemessen, die innerhalb des Patientenkollektivs zwischen 0 und 35 mm Hg lagen. Bei 3 Patienten (7%) ließ die Untersuchung aus technischen Gründen keine Aussage über die Höhe des Sphinkterruhedrucks zu.

Der BKT war bei 10 Patienten (24%) normal; bei 20 Patienten (49%) wurde er als pathologisch bewertet; bei 11 Patienten (27%) war er nicht auswertbar.

b) Ergebnisse der Langzeit-pH-Metrie

Für die Refluxdauer wurden innerhalb des Patientenkollektivs Werte zwischen 0,0 und 31,2% ermittelt. Die Anzahl der normalen Refluxepisoden lag bei dem Patientenkollektiv zwischen 0 und 43, die Anzahl der pathologischen Refluxepisoden zwischen 0 und 17. Bei 4 Patienten (10%) konnte wegen zu häufiger Refluxepisoden die Anzahl der pathologischen Refluxes nicht ausgezählt werden.

Für die durchschnittliche Einzelrefluxdauer errechneten sich für das Patientenkollektiv Zeiten zwischen 0,21 Minuten und 12,3 Minuten. Bei 6 Patienten (15%) konnte die Einzelrefluxdauer nicht angegeben werden, da die erforderlichen Einzeldaten nicht zur Verfügung standen.

Von den 41 Patienten der Gruppe 2 waren 27 Patienten (66%) männlich, 14 Patienten (34%) weiblich; das Alter lag zwischen 22 und 81 Jahren (Median 52).

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Refl.- zeit/ %	Refluxepis. norm. path.	ERD/ min.*	Ruhedr. d.UOS/ mm Hg	BKT**	
1	G.A.	59	m	2,8	13	2	2,4	?	2
2	U.B.	44	m	2,5	24	4	0,9	14,0	2
3	P.B.	77	m	2,9	6	7	3,1	21,3	2
4	G.B.	41	m	4,0	7	4	5,2	?	1
5	K.B.	75	w	0,1	3	0	0,2	0,0	2
6	R.B.	37	m	4,4	21	4	2,6	7,5	2
7	P.B.	36	m	0,3	2	0	0,9	24,0	1
8	G.C.	40	m	6,7	40	2	1,1	7,5	3
9	W.D.	38	m	0,1	3	0	0,5	12,5	3
10	A.E.	31	m	0,2	2	0	0,6	15,8	3
11	A.E.	69	m	0,9	5	0	2,4	1,5	1
12	L.F.	41	m	1,9	40	1	0,7	22,5	2
13	U.F.	61	w	0,8	3	?	11,0	15,0	3
14	M.G.	65	w	3,2	0	2	1,5	11,0	2
15	H.H.	55	m	0,8	4	0	1,4	27,5	2
16	K.H.	36	m	4,6	37	10	1,4	5,0	3
17	I.H.	45	w	19,1	0	?	?	10,0	3
18	D.H.	39	m	5,2	11	6	2,4	15,0	1
19	A.J.	22	m	1,0	27	1	0,5	15,0	1
20	H.K.	54	m	3,4	16	5	2,1	16,3	1
21	K.K.	58	m	1,6	16	2	1,2	15,0	2
22	J.L.	65	m	31,2	10	10	12,3	10,3	2
23	L.L.	29	m	0,9	25	1	0,5	18,1	1
24	G.L.	46	m	3,0	35	2	1,0	23,1	1
25	H.L.	40	w	0,0	0	0	?	26,0	1
26	I.L.	60	w	0,4	6	1	0,5	?	2
27	R.M.	58	w	0,7	16	1	0,5	12,5	3
28	J.M.	29	m	10,4	15	7	3,1	13,0	3
29	H.M.	56	w	10,2	9	3	9,3	2,5	2
30	G.M.	57	w	5,6	10	9	4,1	35,0	1

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Refl.- zeit/ %	Refluxepis. norm.	path.	ERD/ min.*	Ruhedr. d.UOS/ mm Hg	BKT**
31	H.P.	60	m	0,0	0	0	?	26,0	3
32	K.R.	39	m	9,6	9	17	2,9	0,0	2
33	E.S.	62	w	8,1	15	3	4,6	0,0	2
34	E.S.	75	w	0,0	0	0	?	15,0	2
35	M.S.	69	w	18,4	?	?	?	0,0	2
36	F.V.	80	w	0,0	0	0	?	22,5	2
37	A.W.	80	m	1,5	5	4	1,9	18,0	2
38	R.W.	44	m	22,7	10	?	?	16,3	2
39	W.W.	46	m	1,5	5	1	1,9	10,0	2
40	M.Z.	32	m	12,6	5	6	8,6	15,0	2
41	E.B.	52	w	6,2	43	0	1,0	20,0	3

Tabelle 3: Die Ergebnisse von Langzeit-pH-Metrie und Ösophagus-Manometrie bei 41 Patienten

* ERD = Einzelrefluxdauer

** BKT = Bauchkompressionstest

1 = normal, 2 = pathologisch, 3 = nicht auswertbar

IV. KORRELATIONEN

a) Refluxzeit und Sphinkterruhedruck

Bei 37 Patienten wurde der Sphinkterruhedruck mit der Refluxzeit korreliert (Abbildung 3).

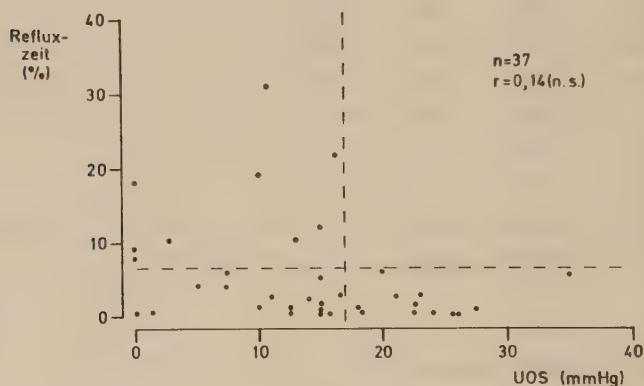


Abbildung 3: Korrelation der Refluxzeit mit dem Ruhedruck des UOS

Führt man für die beiden Parameter eine Produktmomentkorrelation nach Pearson durch, findet sich keine Korrelation. Jedoch läßt sich aus Abbildung 3 erkennen, daß bei Patienten, deren Sphinkterruhedruck 17 mm Hg übersteigt, die Refluxzeit immer unterhalb von 6,6% liegt, während bei 9 (24%) von 37 Patienten (68%) mit Sphinkterruhedrücken unter 17 mm Hg ein vermehrter Säurereflux stattfindet, der 6,6% z.T. erheblich überschreitet. Allerdings weist auch in

dieser Gruppe die Mehrzahl der Patienten (43% = 16 Patienten) trotz erniedrigtem Sphinkterruhedruck (≤ 17 mm Hg) keine erhöhte Refluxzeit ($>6,6\%$) auf.

Im G-Test findet sich für diesen Zusammenhang eine statistische Signifikanz mit $p \leq 0,015$ (Tabelle 4).

	Ruhedr.d.UOS ≤ 17 mm Hg	Ruhedr.d.UOS > 17 mm Hg	
Refl.zeit $> 6,6\%$	9	0	9
Refl.zeit $\leq 6,6\%$	16	12	28
	25	12	37

Tabelle 4: Refluxzeit und Sphinkterruhedruck
($G = 4,85$, $p \leq 0,015$)

b) Einzelrefluxdauer und Sphinkterruhedruck

Von den 41 Patienten, die pH-metriert und manometriert wurden, konnten bei 31 Patienten Einzelrefluxdauer und Sphinkterruhedruck ermittelt werden. Diese beiden Parameter wurden miteinander korreliert.

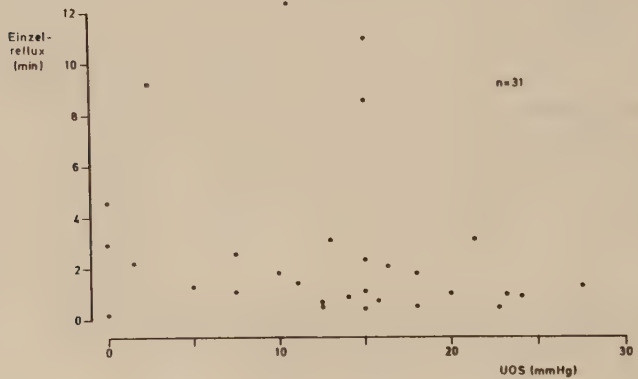


Abbildung 4: Korrelation zwischen der Einzelrefluxdauer und dem Sphinkterruhedruck

Dabei wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den beiden Größen festgestellt. Trotzdem kann man in Abbildung 4 erkennen, daß bei den 4 Patienten, deren Einzelrefluxdauer erheblich über 4,7 Minuten (zwischen 8,7 und 12,2 Min.) liegt, der Sphinkterruhedruck 15 mm Hg nicht überschreitet, während er sich bei den Patienten, deren Einzelrefluxdauer unter 4,7 Minuten liegt, relativ gleichmäßig auf die Sphinkterruhedrucke zwischen 0 und 35 mm Hg verteilt.

c) Gesamtzahl der Refluxepisoden und Sphinkterruhedruck

Bei 34 Patienten wurde die Anzahl der physiologischen und pathologischen Refluxepisoden ermittelt; diese wurden für jeden Patienten addiert und das Ergebnis mit dem jeweiligen Sphinkterruhedruck korreliert (Abbildung 5).

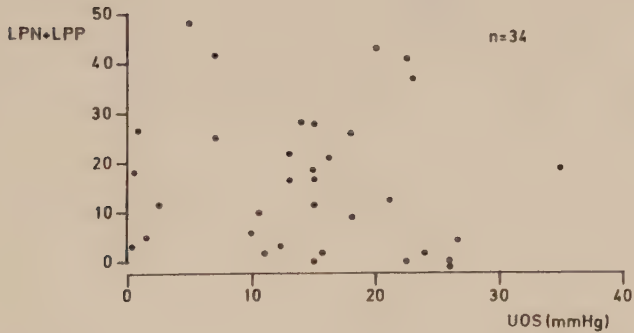


Abbildung 5: Korrelation zwischen der Gesamtzahl der Reflux-episoden (LPN + LPP = normale und pathologische Refluxepisoden) und dem Ruhedruck des UOS.

Dabei ergab sich zwischen den beiden Größen keine Korrelation. Dies bedeutet, daß sich die verschiedenen Ruhedrucke des UOS annähernd gleichmäßig auf die unterschiedliche Zahl der Gesamtrefluxepisoden verteilen.

d) Refluxzeit und Bauchkompressionstest

Die Refluxzeit und der Bauchkompressionstest (BKT) von 40 Patienten wurden miteinander verglichen und auf ihre Abhängigkeit geprüft (Abbildung 6).

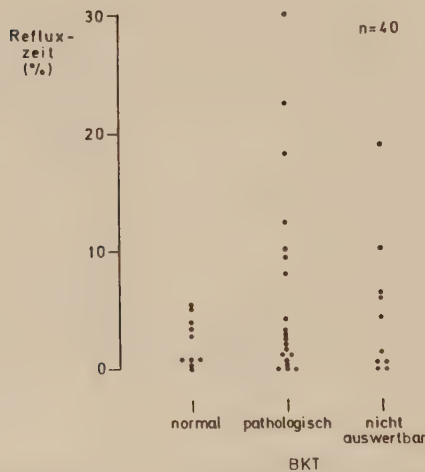


Abbildung 6: Abhängigkeit zwischen Refluxzeit und BKT

Wie Abbildung 6 zeigt, existiert kein Patient mit normalem BKT, dessen Langzeit-pH-Metrie einen höheren Wert als 6,6% Refluxzeit ergab, während in der Gruppe mit pathologischem BKT bei 7 Patienten (35%) eine Refluxzeit über 6,6% gemessen wurde; bei 12 Patienten (65%) lag sie unter 6,6%. Diese Tatsache läßt sich im G-Test als statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen dem BKT und der Reflux-

zeit interpretieren ($G=3,4$, $p<0,033$, Tabelle 5). Dabei wurde der Grenzwert der Refluxzeit von 6,6% willkürlich festgesetzt.

	BKT pathologisch	BKT normal	
Refluxzeit >6,6%	7	0	7
Refluxzeit ≤6,6%	13	10	23
	20	10	30

Tabelle 5: Refluxzeit und Bauchkompressionstest

Im Wn-Test konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Refluxzeit bei normalem und pathologischem BKT gefunden werden; dies ist offensichtlich auf den fehlenden Unterschied bei niedriger Refluxzeit zurückzuführen.

e) Einzelrefluxdauer und Bauchkompressionstest

Die Einzelrefluxdauer und der Bauchkompressionstest (BKT) von 32 Patienten wurden zueinander in Beziehung gesetzt. Wie Abbildung 7 zeigt, konnte bei keinem Patienten mit normalem BKT eine längere Einzelrefluxdauer als sechs Minuten gemessen werden. In der Gruppe der Patienten mit pathologischem BKT haben 13 Patienten (41%) ebenfalls eine Refluxdauer unter sechs Minuten, jedoch zeigen 3 Patienten (9%) eine deutlich längere Einzelrefluxdauer. Bei 8 Patienten (25%) war der BKT nicht auswertbar.

Eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Einzelrefluxdauer und BKT ließ sich nicht nachweisen.

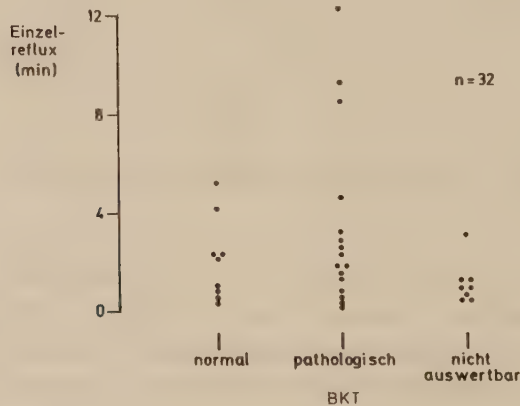


Abbildung 7: Abhängigkeit zwischen Einzelrefluxdauer und BKT

f) Sphinkterruhedruck und Bauchkompressionstest

Sphinkterruhedruck und Bauchkompressionstest (BKT) von 85 Patienten wurden einander gegenübergestellt und auf ihre Abhängigkeit geprüft.

Es zeigt sich (Abbildung 8), daß die Patienten mit normalem BKT einen höheren Sphinkterruhedruck aufweisen (Median 21,5 mm Hg) als Patienten, deren BKT pathologisch ausfällt (Median 15,0 mm Hg).

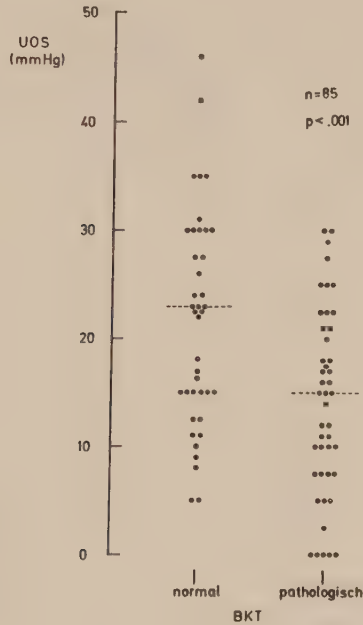


Abbildung 8: Abhängigkeit des Sphinkterruhedrucks vom BKT

Mit dem Wn-Test konnte eine statistisch hochsignifikante Abhängigkeit ($p < 0,01$) zwischen diesen beiden Parametern belegt werden.

g) Refluxzeit und Alkoholkonsum

Bei 18 der 24 Patienten mit positiver oder negativer Alkoholanamnese und endoskopischer Ösophagitis lag die Refluxzeit vor, so daß die beiden Parameter miteinander verglichen werden konnten (Abbildung 9).

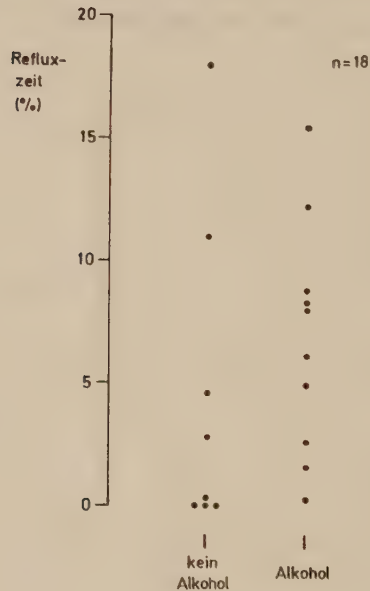


Abbildung 9:
Abhängigkeit zwischen
Refluxzeit und Alko-
holkonsum

Im Wn-Test ließ sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen Alkoholkonsum in der Anamnese und Refluxzeit sichern.

h) Klinik-Index und Hiatushernie

Bei den 27 Patienten mit endoskopisch nachgewiesener Ösophagitis wurde der Klinik-Index bestimmt und mit dem Parameter Hiatusgleithernie vorhanden bzw. nicht vorhanden auf eine statistisch signifikante Abhängigkeit geprüft (Abbildung 10).



Abbildung 10:
Abhängigkeit zwischen
Klinik-Index und
Hiatusgleithernie

Schon ohne statistischen Test zeigt sich, daß die beiden Größen nicht voneinander abhängen.

i) Refluxzeit und Ösophagitisgrad

Bei 15 Patienten wurde die Refluxzeit mit dem endoskopischen Ösophagitisgrad korreliert (Abbildung 11).

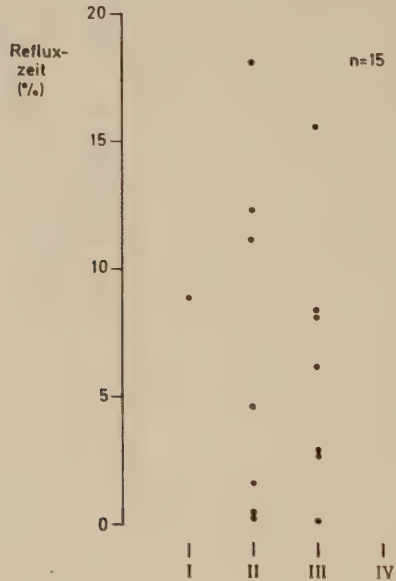


Abbildung 11:
Abhängigkeit zwischen
Refluxzeit und
Ösophagitisgrad

Dabei ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Refluxzeit und Ösophagitisgrad nicht nachweisen.

j) Refluxzeit und Klinik-Index

Bei 17 Patienten mit endoskopisch gesicherter Ösophagitis wurde die Refluxzeit auf eine statistisch signifikante Abhängigkeit zum Klinik-Index überprüft (Abbildung 12).

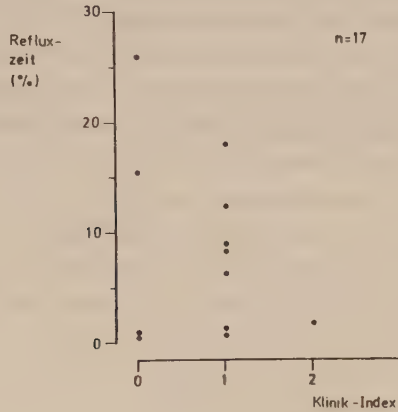


Abbildung 12: Abhängigkeit zwischen Refluxzeit und Klinik-Index

Dabei ergab sich für die 4 Gruppen mit unterschiedlichem Klinik-Index gegenüber der Refluxzeit kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

V. ASSOZIATION DER ÖSOPHAGITIS MIT ANDEREN GASTRO-INTESTINALEN ERKRANKUNGEN

Bei 27 Patienten mit endoskopischer Ösophagitis wurde ermittelt, in welchem Maße weitere gastro-intestinale Erkrankungen bei diesem Patientenkollektiv auftraten. Dabei wurden sowohl diejenigen gastro-intestinalen Erkrankungen berücksichtigt, die schon früher zeitlich unabhängig von der Ösophagitis endoskopisch gesichert worden waren, als auch gastro-intestinale Erkrankungen, die bei den Patienten während ihrer Ösophagitis zusätzlich diagnostiziert wurden.

Von den früher und gleichzeitig bestehenden gastro-intestinalen Erkrankungen standen vor allem solche des oberen Gastrointestinaltraktes (Magen und Duodenum) im Vordergrund: erosive Gastritis, Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni. 16 Patienten (59%) litten an mindestens einer dieser drei Erkrankungen.

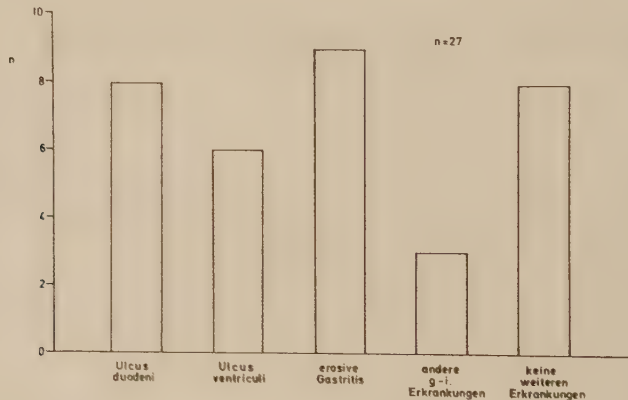


Abbildung 13: Aufschlüsselung zusätzlich zu der Ösophagitis bestehender gastro-intestinaler Erkrankungen.

Dabei trat die erosive Gastritis bei 9 Patienten (33%) auf und war damit am häufigsten. 8 Patienten (30%) hatten Ulcera duodeni und 6 Patienten (22%) Ulcera ventriculi. 3 Patienten (11%) litten an anderen, nicht näher aufgeschlüsselten gastro-intestinalen Erkrankungen.

Nur bei 8 Patienten (30%) wurde weder anamnestisch noch im Rahmen ihrer Ösophagitisbehandlung eine weitere gastro-intestinale Erkrankung ermittelt. Das höhere n der miteinander addierten gastro-intestinalen Erkrankungen in Abbildung 13 erklärt sich aus der Tatsache, daß 7 Patienten (26%) mehr als eine weitere gastro-intestinale Erkrankung gehabt haben.

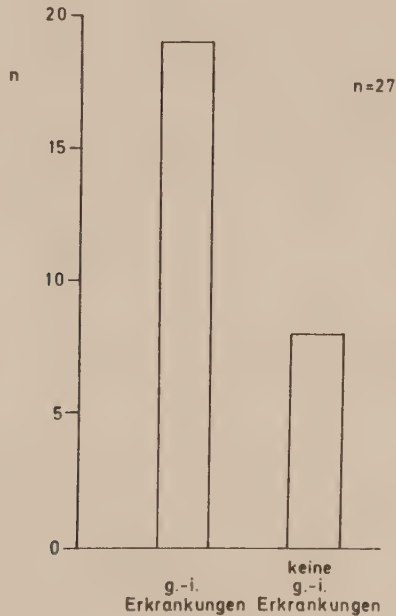


Abbildung 14:
Anzahl der Patienten
mit und ohne weitere
gastro-intestinale
Erkrankungen

Die Abbildung 14 demonstriert, daß 19 Patienten (70%) mit Ösophagitis mindestens eine weitere gastro-intestinale Erkrankung aufwiesen, während nur bei 8 Patienten (30%) die Ösophagitis allein auftrat.

D. DISKUSSION

Aus den Befunden der vorliegenden Untersuchung sind folgende Punkte besonders hervorzuheben:

1. Bei 41 Patienten, die wegen des Verdachts auf das Vorliegen einer Refluxkrankheit untersucht wurden, wurde sowohl die Ösophagus-Manometrie, als auch die Langzeit-pH-Metrie der Speiseröhre durchgeführt. Bei 37 Patienten lagen die Parameter Sphinkterruhedruck und Refluxzeit vor: Bei einem Sphinkterruhedruck von über 17 mm Hg kam es in keinem Falle zu einem ausgeprägten g.-ö. Reflux von über 6,6%. Lag der Sphinkterruhedruck unter 17 mm Hg, so ergaben sich in etwa zwei Drittel der Fälle normale und in etwa einem Drittel pathologische Refluxzeiten.
2. Darüber hinaus wurde bei 85 Patienten im Rahmen gastroenterologischer Funktionsdiagnostik die Ösophagus-Manometrie mit auswertbarem BKT durchgeführt: Zwischen Sphinkterruhedruck und BKT besteht demnach eine signifikante Abhängigkeit (Median 21,5 mm Hg bei Patienten mit normalem BKT gegenüber Median 15,0 mm Hg bei Patienten mit pathologischem BKT). Wegen der weiten Überlappung der Meßwerte kann nur bei sehr hohem Sphinkterruhedruck von über 30 mm Hg auf einen normalen und bei sehr niedrigen Sphinkterruhedrücken von unter 6 mm Hg auf einen pathologischen BKT geschlossen werden.
3. Bei 24 Patienten mit endoskopisch gesicherter und klassifizierbarer Ösophagitis wurde die Langzeit-pH-Metrie durchgeführt. Bei ihnen ergab sich keine Beziehung zwischen Ösophagitisgrad und Refluxzeit. Darüber hinaus war die Anzahl der Beschwerden, die in einem Klinik-Index erfaßt wurden, nicht mit der Refluxzeit korreliert.
4. Die Überprüfung, inwieweit bei Patienten mit nachgewiesener Ösophagitis noch andere gastro-intestinale Erkrankungen eine Rolle spielten, ergab anamnestisch, daß diese in

33% eine erosive Gastritis, in 30% ein Ulcus duodeni und in 22% ein Ulcus ventriculi bereits erlitten hatten oder eine solche Erkrankung gleichzeitig gefunden wurde.

zu 1.

In der Pathogenese der Refluxkrankheit wird dem UOS als Refluxbarriere entscheidende Bedeutung zugemessen (Hellemans, 1981). Eine Sphinkterruhedruck-Erniedrigung gilt als Voraussetzung für das Auftreten eines vermehrten g.-ö. Refluxes. Vergleichende Untersuchungen zwischen Gesunden und Patienten mit pathologischem g.-ö. Reflux bestätigen den Zusammenhang (DeMeester et al., 1976b). In einer Patientengruppe ($n_1=54$) lag der Sphinkterruhedruck mit 13,8 mm Hg (SEM 6 mm Hg) gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe ($n_2=15$) mit 19,6 mm Hg (SEM 5 mm Hg) signifikant niedriger. Andererseits fanden Irvin und Peres-Avila (1978) bei der Korrelation des Sphinkterruhedrucks mit der Refluxzeit bei einem anderen Patientenkollektiv keine Beziehung zwischen diesen Parametern.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnten die Befunde von Irvin und Peres-Avila mittels einfacher Korrelation zunächst bestätigt werden. Bei weiterer Analyse im Vierfeldertest ergab sich jedoch ein Zusammenhang zwischen den Größen: Bei Sphinkterruhedrucken von über 17 mm Hg wurde ein ausgeprägter pathologischer g.-ö. Reflux von über 6,6% nicht mehr beobachtet. Dieser Befund kann dahingehend interpretiert werden, daß hohe Sphinkterruhedrucke Ausdruck eines kompetenten g.-ö. Verschlößmechanismus sind. Wegen der relativ niedrigen Fallzahl von 41 Patienten erscheint es allerdings nicht berechtigt, 17 mm Hg als definitiven Grenzwert, bei dessen Überschreitung kein pathologischer g.-ö. Reflux mehr stattfinden kann, festzusetzen. Jedoch darf davon ausgegangen werden, daß bei erheblicher Überschreitung dieses Ruhedrucks pathologischer g.-ö. Reflux auch bei anderen Patientenkollektiven sicher verhindert wird. Es muß

überlegt werden, ob in diesen Fällen auf eine Langzeit-pH-Metrie verzichtet werden kann.

Hatten Patienten hingegen einen Sphinkterruhedruck von unter 17 mm Hg, so kam es in 35% der Fälle zum pathologischen g.-ö. Reflux. Andererseits ließ sich interessanterweise bei der Mehrzahl der Patienten, d.h. in 65%, trotz erniedrigtem Sphinkterruhedruck ein pathologischer g.-ö. Reflux nicht nachweisen. Hierfür bieten sich grundsätzlich zwei Erklärungen an:

Es liegt eine gastrale Hyposekretion mit pH-Werten oberhalb von 4 vor, so daß auch bei vermehrtem g.-ö. Reflux dieser nicht als solcher erkannt werden kann. Eine solche Hyposekretion ist nach Siurala et al. (1968) kein seltener Befund; er nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu. Eine entsprechende korrelierende Untersuchung ist in der vorliegenden Arbeit mit Rücksicht auf die Fallzahl nicht vorgenommen worden.

Zum anderen wurde gezeigt, daß der Sphinkterruhedruck gewissen Schwankungen unterworfen ist; so sind tageszeitabhängige Veränderungen beschrieben worden (Dodds et al., 1980). Im vorliegenden Kollektiv wurden die Messungen jeweils vormittags durchgeführt, so daß hier diese Erklärung keine Rolle spielen dürfte.

zu 2.

Beim Bauchkompressionstest (BKT) wird durch manuellen Druck auf das Abdomen eine intragastrale Druckerhöhung erzeugt und geprüft, ob ein gastro-ösophagealer Druckausgleich eintritt. In der neueren Literatur wird diesem Test nur wenig Beachtung geschenkt, ohne daß kontrollierte Studien dazu berechtigen. Es ist auch nicht untersucht worden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen Ruhedruck des UOS und BKT besteht.

In der vorliegenden Untersuchung konnte ein solcher Zusammenhang gefunden werden: Patienten mit pathologischem BKT wiesen einen signifikant niedrigeren Sphinkterruhedruck

(Median 15,0 mm Hg) auf, als Patienten mit normalem BKT (Median 21,5 mm Hg). Damit konnte gezeigt werden, daß die theoretische Vorstellung für die Durchführung des BKT durchaus begründet ist. Bei der daraufhin vorgenommenen Gegenüberstellung der Ergebnisse von Langzeit-pH-Metrie mit Sphinkterruhedruck zum einen und Langzeit-pH-Metrie mit BKT zum anderen, ergab sich jedoch kein Informationsgewinn durch den BKT. Ohne die Kombination mit dem Sphinkterruhedruck hatte der BKT allein jedoch eine ähnlich gute Aussagekraft. Somit bietet für die normale Routine der BKT keinen zusätzlichen Vorteil; wenn jedoch aus besonderen Gründen die Durchzugsmanometrie zur Ermittlung des Sphinkterruhedrucks nicht durchgeführt werden kann, bietet sich der BKT als Ausweichmöglichkeit an.

zu 3.

Bekanntermaßen haben Patienten mit endoskopisch gesicherter, nicht mikrobieller Ösophagitis eine verlängerte Refluxzeit; dieses ist u.a. von Matikainen (1981) nachgewiesen worden (47 Patienten; Refluxzeit 15,7%, $\pm$ 8,6 gegenüber 20 gesunden Probanden; Refluxzeit 1,92%, $\pm$ 2,43). Untersuchungen, in denen die Refluxzeit dem Grad der Speiseröhrenentzündung gegenübergestellt wurde, liegen nicht vor. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden diese beiden Parameter von 15 Patienten miteinander korreliert, um zu ermitteln, ob mit ansteigender Refluxzeit auch der Ösophagitisgrad zunimmt. Dabei fand sich keine Korrelation. Als Ursache für diesen Befund können zwei Erklärungen herangezogen werden:

1. Die Zusammensetzung des sauren Refluats könnte individuell verschieden sein; es kann neben Salzsäure auch Gallensäuren und andere Bestandteile des Galle- und Pankreassekretes in unterschiedlicher Konzentration enthalten (Kaye & Showalter, 1973; Crumplin et al., 1974; Stol et al., 1974). Für Gallensäure konnte ein stark destruierender Effekt auf die Schleimhaut nachgewiesen

werden (Pellegrini et al., 1978), für den Pankreassaft ist ein solcher Effekt auf Grund seiner proteolytischen Eigenschaft wahrscheinlich. Bedingt durch die Methode, ist die Langzeit-pH-Metrie nur dann in der Lage diese Saftbeimengung zu erfassen, wenn der Speiseröhren-pH-Wert den Wert von 8 überschreitet, was nicht immer der Fall sein muß.

2. Der Grad der Ösophagitis könnte auch davon abhängen, seit wann ein Patient an der Refluxkrankheit leidet. Bei schon seit Monaten oder Jahren bestehender Erkrankung wäre dann mit stärkeren Schleimhautschädigungen zu rechnen, als wenn der pathologische Reflux erst seit kurzem besteht. Dieser Unterschied in der Anamnese der Erkrankung kann natürlich von der Langzeit-pH-Metrie nicht erfaßt werden, und auch dies kann Ursache der fehlenden Korrelation sein.

Durch die Korrelation von Refluxzeit und Anzahl der klinischen Symptome sollte ermittelt werden, ob ein vermehrter g.-ö. Reflux zu einer Zunahme der Anzahl der klinischen Symptome führt. Ein solcher Zusammenhang ließ sich nicht finden.

Eine ähnliche Untersuchung, in der die Refluxzeit dem Schweregrad der klinischen Symptome gegenübergestellt wurde, ist von DeMeester et al. (1976a) durchgeführt worden. Dabei ergab sich zwar, daß Patienten mit pathologischem g.-ö. Reflux fast immer (in 92%) auch an schweren klinischen Symptomen litten, während solche mit normaler Refluxzeit ausnahmslos symptomfrei waren. Eine Korrelation zwischen den beiden Parametern ließ sich jedoch auch hier nicht finden.

Diese, wie auch die eigene Untersuchung, legt den Schluß nahe, daß die klinische Symptomatologie nicht direkt von der Refluxzeit abhängt, wie sie mit der Langzeit-pH-Metrie gemessen wird.

Ursache dafür könnten Veränderungen der Ösophagusschleimhaut sein, wie sie durch einen chronischen g.-ö. Reflux hervorgerufen werden: Dabei kommt es zu einer Verlängerung der Stromapapillen bis zur Epitheloberfläche, wodurch die Nervenendigungen der Lamina propria in direkten Kontakt mit dem Refluat kommen (Ismail-Beigi et al, 1970; Ismail-Beigi et al., 1975; Welch et al., 1980). Diese morphologischen Veränderungen könnten dafür verantwortlich sein, daß die typischen klinischen Symptome der RÖ bei gleichbleibender Refluxzeit stärker empfunden werden oder diese schon bei geringeren Mengen g.-ö. Refluxes wahrgenommen werden. Dies würde bedeuten, daß die klinische Symptomatologie, ähnlich dem Ösophagitisgrad, davon abhängt, seit wann pathologischer g.-ö. Reflux besteht und deshalb nicht mit dem Ergebnis der Langzeit-pH-Metrie korreliert.

zu 4.

Bei den Erhebungen der anamnestischen Daten von 27 Patienten mit endoskopisch gesicherter RÖ (Gruppe 1) fiel auf, daß beim überwiegenden Teil dieser Patienten, mit oder ohne zeitlichen Zusammenhang, noch andere Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes gesichert wurden. Dieses Ergebnis kann zunächst nur als klinische Beobachtung gewertet werden; die für eine epidemiologische Untersuchung erforderliche Fallzahl war in der vorliegenden Studie nicht zu erbringen; allerdings ist in der Literatur eine ähnliche Beobachtung, nach der Refluxösophagitiden gehäuft mit peptischen Geschwüren des Magens und Duodenums auftreten (Hellemans, 1981), mitgeteilt, so daß mit einiger Wahrscheinlichkeit von einem solchen Zusammenhang ausgegangen werden kann.

Untersuchungen, in denen ein derartiges Zusammentreffen von Refluxösophagitiden mit verschiedenen anderen Erkrankungen des oberen Magen-Darm-Traktes beschrieben wurde, liegen aus der Literatur nicht vor.

Als Ursache für das Zusammentreffen der erwähnten Erkrankungen sind lokal schädigende Noxen am wahrscheinlichsten, da die betroffenen Organe eng beeinander liegen.

Für das gemeinsame Auftreten von RÖ und erosiver Gastritis kommt als exogene Noxe vor allem der Alkohol in Betracht, der als Ursache für beide Erkrankungen beschrieben wurde (Hogan et al., 1972; Martini et al., 1976; Kaufmann et al., 1978).

Das Zusammentreffen von RÖ und Ulcus ventriculi könnte durch einen gesteigerten Reflux von Galle- und Pankreassekret in Magen und Speiseröhre bedingt sein. Für beide Erkrankungen konnte eine derartige Ätiologie nachgewiesen werden (Rhodes et al., 1969; Pellegrini et al., 1978; Schumpelick, 1976).

Für die Entstehung des Ulcus duodeni spielt unter anderem die Hypersekretion des Magens eine ursächliche Rolle (Rhodes et al., 1966; Archambault et al., 1967). Es erscheint durchaus möglich, daß ein Zusammenhang auch zwischen erhöhter Säureproduktion und vermehrtem g.-ö. Reflux besteht und damit das Zusammentreffen dieser beiden Erkrankungen erklärt wird.

Da Untersuchungen zur Magensaftsekretion bei Patienten mit RÖ nicht vorliegen, steht die Bestätigung dieses Befundes aus.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Für die Differentialdiagnose der gastro-ösophagealen (g.-ö.) Refluxkrankheit stehen seit einiger Zeit zusätzlich funktionsdiagnostische Methoden (Ösophagus-Manometrie und Langzeit-pH-Metrie) zur Verfügung. Es ist Ziel der vorliegenden Studie, mit diesen Methoden gewonnene Ergebnisse mit anderen Befunden und auch untereinander zu vergleichen. Zu diesem Zweck wurden an drei verschiedenen Patientenkollektiven ($n_1=27$, $n_2=41$, $n_3=85$), die in der Zeit von 1978 bis 1981 im Klinikum Steglitz in Behandlung waren, klinisch-anamnestiche und endoskopische und funktionsdiagnostische Befunde gesammelt und in Beziehung gesetzt. Dabei ergab sich im Besonderen: 1. Bei einem Ruhedruck des unteren Ösophagus-sphinkters von über 17 mm Hg kam es in keinem Fall zu einem ausgeprägten gastro-ösophagealen Reflux von über 6,6%. Lag der Sphinkterruhedruck unter 17 mmHg, so ergaben sich in etwa zwei Drittel der Fälle normale und in etwa einem Drittel pathologische Refluxzeiten. 2. Zwischen Sphinkter-ruhedruck und Bauchkompressionstest (BKT) besteht eine signifikante Abhängigkeit (Median 21,5 mm Hg bei Patienten mit normalem BKT gegenüber Median 15,0 mm Hg bei Patienten mit pathologischem BKT). 3. Bei 24 Patienten mit endoskopisch gesicherter und klassifizierbarer Ösophagitis ergab sich keine Beziehung zwischen Ösophagitisgrad und Refluxzeit. Darüber hinaus war die Anzahl der Beschwerden nicht mit der Refluxzeit korreliert. 4. Die Überprüfung, inwieweit bei Patienten mit nachgewiesener Ösophagitis noch andere gastro-intestinale Erkrankungen eine Rolle spielten, ergab anamnestiche, daß diese in 33% eine erosive Gastritis, in 30% ein Ulcus duodeni und in 22% ein Ulcus ventriculi bereits erlitten hatten oder eine solche Erkrankung gleichzeitig gefunden wurde. Die Befunde zeigen, daß 1. hohe Sphinkter-ruhedrucke (> 17 mm Hg) pathologischen g.-ö. Reflux sicher verhindern, während bei niedrigeren Sphinkterruhedrücken in

einem Drittel der Fälle mit ausgeprägtem g.-ö. Reflux zu rechnen ist. Die normale Refluxzeit auch bei niedrigen Sphinkterruhedrücken dürfte am ehesten durch Hypazidität des Magens bedingt sein. 2. Die theoretische Vorstellung für die Aussagekraft des BKT erscheint begründet. Da sich durch ihn gegenüber dem Sphinkterruhedruck kein Informationsgewinn ergab, ist er für die normale Routine wahrscheinlich verzichtbar. 3. Ösophagitisgrad und Anzahl der klinischen Symptome sind nicht vom g.-ö. Reflux abhängig, wie er mit der Langzeit-pH-Metrie einmalig gemessen wird. Ursache dafür dürfte vor allem die individuelle Dauer der Refluxkrankheit, sowie die unterschiedliche Zusammensetzung des Refluates sein, welche Ösophagitisgrad und Klinik-Index stärker als die Refluxzeit beeinflussen. 4. Das gehäufte Auftreten von RÖ mit anderen Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes kann am ehesten durch endogene und exogene Noxen erklärt werden, die sowohl die Speiseröhre, als auch Magen und Duodenum schädigen.

VI. L I T E R A T U R

Ahtaridis, G., W.J. Snape, S. Cohen: Lower esophageal sphincter pressure as an index of gastroesophageal acid reflux. *Digest. Dis. Sci.* 26, 993-998 (1981)

Archambault, A.P., R.A. Rovelstad, H.C. Carlson: In situ pH of duodenal bulb contents in normal and duodenal ulcer subjects. *Gastroenterology* 52, 940-947 (1967)

Arndorfer, R.C., J.J. Stef, W.J. Dodds, J.H. Linehan, W.J. Hogan: Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 73, 23-27 (1977)

Atkinson, M., K.S. Henley: Levels of intragastric and intra-duodenal acidity. *Clin. Sci.* 14, 1-14 (1955)

Atkinson, M., A. van Gelder: Esophageal intraluminal pH recording in the assessment of gastroesophageal reflux and its consequences. *Amer. J. Digest.* 22, 365-370 (1977)

Blum, A.L., G.J. Krejs: Säureperfusion und pH-Metrie. In: Siewert, J.R., A.L. Blum, F. Waldeck: Funktionsstörungen der Speiseröhre. Springer, Berlin Heidelberg New York, p.125 (1976)

Boesby, S.: Gastroesophageal sphincter pressure, motility and acid clearing. *Scand. J. Gastroenterol.* 12, 407-416 (1977)

Breen, K.J., G. Whelan: The diagnosis of reflux oesophagitis: An evaluation of five investigative procedures. *Aust. N. Z. J. Surg.* 48, 156-161 (1978)

Cohen, S., L.D. Harris: Lower esophageal sphincter pressure as an index of lower esophageal sphincter strength. *Gastroenterology* 58, 157 (1970)

Crumplin, M.K.H., D.W. Stol, M. Murphy, J.L. Collis: The pattern of bile salt reflux and acid secretion in sliding hiatus hernia. *Br. J. Surg.* 61, 611-616 (1974)

DeMeester, T.R., L.F. Johnson: The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management. *Surg. Clin. N. Amer.* 56, 39-53 (1976 a)

DeMeester, T.R., L.F. Johnson, G.J. Joseph, M.S. Toscano, A.W. Hall, D.B. Skinner: Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Amer. Surg. Ass.* 9, 459-471 (1976 b)

DeMeester, T.R., E. Lafontaine, B.E. Joelsson, D.B. Skinner, J.W. Ryan, G.C. O'Sullivan, B.S. Brunsden, L.F. Johnson: Relationship of a hiatal hernia to the function of the body of the esophagus and the gastroesophageal junction. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 82, 547-558 (1981)

Dent, J., W.J. Dodds, R.H. Friedmann, T. Sekiguchi, W.J. Hogan, R.C. Arndorfer, D.J. Petrie: Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J. Clin. Invest.* 65, 256-261 (1980)

Dodds, W.J.: Current concepts of esophageal motor function: Clinical implications for radiology. *A. J. R.* 128, 549-561 (1977)

Dodds, W.J., W.J. Hogan, J. Dent, O.K. Patel, R.C. Arndorfer: Gastroesophageal reflux and esophageal clearance in normal human volunteers and patients with reflux esophagitis. In: Christensen J. (ed) Gastrointestinal motility. Raven Press, New York, p. 87 (1980)

Dyer, N.H., R.B. Pridie: Incidence of hiatus hernia in asymptomatic subjects. *Gut* 9, 696-699 (1968)

Emde, C.: Ambulante Langzeit-pH-Metrie der Speiseröhre. *Z. Gastroenterologie* 20, 373-375 (1982)

Hafter, E.: Hiatushernia. In: Vantrappen, G., J. Hellemans (Hrsg.): Diseases of the esophagus. Springer, Berlin Heidelberg New York. Handbuch der Inneren Medizin Bd III/I, 741-782, (1974)

Hellemans, J., G. Vantrappen: Pathogenese der Ösophagitis und der Refluxkrankheit. In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg.): Refluxtherapie. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 66-84 (1981)

Hogan, W.J., S.R. Viegas de Andrade, D.H. Winship: Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction. *J. Appl. Physiol.* 32, 755 (1972)

Irvin, T.T., C. Perez-Avila: Diagnosis of symptomatic gastroesophageal reflux by prolonged monitoring of lower esophageal pH. *Scand. J. Gastroenterol.* 12, 715-720 (1977)

Ismail-Beigi, F., P.F. Horton, C.E. Pope: Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 58, 163-174 (1970)

Ismail-Beigi, F., C.E. Pope: Distribution of histological changes of gastroesophageal reflux in the distal esophagus of man. *Gastroenterology* 66, 1109-1113 (1975)

Johnson, L.F., T.R. DeMeester: Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. *Amer. J. Gastroenterol.* 62, 325-331 (1974)

Kaufmann, S.E., M.D. Kaye: Induction of gastro-esophageal reflux by alcohol. *Gut* 19, 336-338 (1978)

Kaye, M.D., P.J. Showalter: Pyloric incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *J. Lab. Clin. Med.* 83, 198-206 (1973)

Knuff, T.E., J.E. Hancock, S.B. Benjamin, D.O. Castell: Esophageal manometry in chronic gastroesophageal reflux and Barret's esophagus. *Gastroenterology* 80. Abstracts of Papers, 1103 (1982)

Koelz, H.R.: Pathogenese von Hiatushernie und Kardianinsuffizienz. In: Blum, A.L., J.R. Siewert (Hrsg.): *Refluxtherapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp. 44-65 (1981)

Krejs, G.J., U. Seefeld, H.H. Brändli, A.L. Blum: Gastroesophageal reflux disease: Correlation of subjective symptoms with 7 objective esophageal function tests. *Acta Hepatogastroenterol.* 23, 130-140 (1976)

Lichter, I.: Measurement of gastro-esophageal acid reflux: Its significance in hiatus hernia. *Br. J. Surg.* 61, 253-258 (1974)

Malagelade, J.R., G.F. Longstreth, T.B. Deering, W.H.J. Summerskill, V.L.W. Go: Gastric secretion and emptying after ordinary meals in duodenal ulcer. *Gastroenterology* 73, 989-994 (1977)

Martini, G.A., M. Wienbeck: Begünstigt Alkohol die Entstehung eines Barret-Syndroms? *Deut. Med. Wochenschr.* 99, 434-439 (1974)

Matikainen, M.: Gastric acid secretion, oesophageal acid reflux and oesophagitis in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Scand. J. Gastroenterol.* 16, 1043-1048 (1981)

Pellegrini, C.A., T.R. DeMeester, J.A. Wernly, L.F. Johnson, D.B. Skinner: Alkaline gastroesophageal reflux. *Amer. J. Surg.* 135, 177-184 (1978)

Pope, C.E., G.W. Meyer, D.O. Castell: Is measurement of lower esophageal sphincter pressure clinically useful? *Digest. Dis. Sci.* 26, 1025 (1981)

Ravich, W.J., D.B. Klein, W. Schneider, R.J. Johns, T.R. Hendrix: Development of a portable pH monitor for ambulatory continuous gastroesophageal reflux studies. *Gastroenterology* 80. Abstracts of Papers, 1258 (1981)

Rhodes, J., C.U. Prestwich: Acidity at different sites in the proximal duodenum of normal subjects and patients with duodenal ulcer. *Gut* 7, 509-514 (1966)

Rhodes, J., D.E. Barnado, S.F. Philipps, R.A. Rovelstad, A.F. Hofman: Increased reflux of bile into the stomach in patients with gastric ulcer. *Gastroenterology* 57, 241-245 (1969)

Salmon, R., B. Hem: Bile reflux esophagitis. *Digestion* 22, 73-79 (1981)

Schumpelick, V., B. Rauchenberger: Duodeno-gastraler Reflux und Streßulcus. *Deut. Med. Wochenschr.* 101, 1647 (1976)

Siewert, J., G. Lepsien, G. Schattenmann, A.L. Blum: Göttinger pH-Metrie. Telemetrische Langzeit-pH-Metrie der Speiseröhre. *Chirurg.* 49, 333-334 (1978)

Siurala, M., M. Isokoski, K. Varis, M. Kekki: Prevalence of gastritis in a rural population. *Scand. J. Gastroenterol.* 3, 211 (1968)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E.-O. Riecken für die freundliche Überlassung des Themas und die vielen wertvollen Ratschläge.

Herrn Dr. med. C. Emde sei für die engagierte Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft gedankt.

Lebenslauf

Am 6.12.1956 wurde ich in Berlin als Sohn des Rechtsanwaltes Volker Hucklenbroich und seiner Ehefrau Marlene geboren. Von 1963 bis 1969 besuchte ich die Grundschule und danach die Schadow-Oberschule in Berlin, wo ich im Juni 1975 mein Abitur bestand. Vom Wintersemester 1976/77 bis zum Sommersemester 1983 studierte ich an der FU Berlin Medizin und bestand hier am 6.6.1983 die ärztliche Prüfung.

